(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 112004562 A
(43)申请公布日 2020.11.27

(21)申请号 201980027518.5

(22)申请日 2019.04.24

(30)优先权数据
1850493-6 2018.04.25 SE

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.10.22

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2019/060445 2019.04.24

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/206950 EN 2019.10.31

(71)申请人 防菌公司
地址 瑞典图林格

(72)发明人 B•索德沃尔 J•桑切斯

(74)专利代理机构 北京润平知识产权代理有限公司 11283
代理人 刘依云 刘亭亭

(51)Int.Cl.
A61L 27/30(2006.01)
A61L 29/10(2006.01)
A61L 31/08(2006.01)
A61L 15/18(2006.01)
A61L 17/14(2006.01)

权利要求书15页 说明书24页 附图7页

(54)发明名称

基材涂层在减少物质泄漏中的应用

(57)摘要

提供了一种用于减少物质从物体泄漏到周围环境中的方法,所述物体涂覆有至少部分地施加在物体上的涂层,所述涂层包含至少部分覆盖的含银层,所述物体任选地包含没有所述层的区域,所述涂层包含施加在所述层上和任选地没有所述层的区域上的金属颗粒,所述金属颗粒包含钯和选自由金、钌、铑、锇、铱、铌、钕和铂组成的组中的至少一种金属,并且其中,所述金属颗粒的量在0.01-8μg/cm^{2}的范围内。优点包括当涂层是生物相容的和抗微生物的时,可以减少如金属离子的胶乳过敏原物质的泄漏。此外,可以减少血液凝固。

CN 112004562 A

1.一种用于减少物质从物体泄漏到周围环境中的表面涂层的应用,所述涂层至少部分地施加在物体上,所述涂层包含至少部分覆盖的含银层,所述物体任选地包含没有所述层的区域,所述涂层包含施加在所述层上和任选地没有所述层的区域上的金属颗粒,所述金属颗粒包含钯和选自由金、钌、铑、锇、铱、铌、钕和铂组成的组中的至少一种金属,并且其中,所述金属颗粒的量在0.01-8μg/cm^2的范围内。

2.根据权利要求1所述的应用,其中,所述层包含银的量在0.05-12μg/cm^2的范围内。

3.根据权利要求1所述的应用,其中,所述层包含银的量低于8μg/cm^2。

4.根据权利要求1所述的应用,其中,所述层包含银的量在0.05-4μg/cm^2的范围内。

5.根据权利要求1-4中任意一项所述的应用,其中,所述层以补丁方式施加。

6.根据权利要求1-5中任意一项所述的应用,其中,所述物体包含至少一种金属。

7.根据权利要求6所述的应用,其中,所述至少一种金属选自由不锈钢、医用级钢、钛、医用级钛、钴、镍、铬及其混合物组成的组。

8.根据权利要求6所述的应用,其中,所述至少一种金属是包含镍和钛的合金。

9.根据权利要求1-8中任意一项所述的应用,其中,所述物体包含至少一种聚合物。

10.根据权利要求9所述的应用,其中,所述聚合物选自由胶乳、乙烯树脂、包含乙烯基的聚合物、聚氨酯脲、硅树脂、聚氯乙烯、聚丙烯、苯乙烯、聚氨酯、聚酯、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、聚四氟乙烯、聚醚醚酮、聚苯乙烯、聚碳酸酯、聚乙烯、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯、丙烯腈丁二烯苯乙烯、聚酰胺、聚酰亚胺及其混合物组成的组。

11.根据权利要求9所述的应用,其中,所述聚合物是胶乳。

12.根据权利要求1-11中任意一项所述的应用,其中,所述物体包含选自磷灰石和羟基磷灰石中的至少一种。

13.根据权利要求1-12中任意一项所述的应用,其中,所述金属颗粒的量在0.01-4μg/cm^2的范围内。

14.根据权利要求1-13中任意一项所述的应用,其中,以重量计,所述金属颗粒的量是所述层中银量的10%-30%。

15.根据权利要求1-14中任意一项所述的应用,其中,所述金属颗粒是分开的颗粒,彼此不接触。

16.根据权利要求1-15中任意一项所述的应用,其中,所述金属颗粒中钯与非钯金属的比例为约0.5:99.5至约99.8:0.2。

17.根据权利要求1-16中任意一项所述的应用,其中,所述金属颗粒中钯与非钯金属的比例为约2:98至约95:5。

18.根据权利要求1-17中任意一项所述的应用,其中,除了钯外,所述金属颗粒还包含金。

19.根据权利要求1-18中任意一项所述的应用,其中,除了钯外,所述金属颗粒还包含铌。

20.根据权利要求1-19中任意一项所述的应用,其中,除了钯外,所述金属颗粒还包含钕,其中,钕的存在量相当于0.002-0.5μg/cm^2。

21.根据权利要求1-15中任意一项所述的应用,其中,除了钯外,所述金属颗粒还包含金,使得以重量计钯和金之间的比例在0.8-1.2的范围内。

22.根据权利要求20-21中任意一项所述的应用，其中，所述应用还用于降低当所述表面涂层与血液接触时血液凝固的风险。

23.根据权利要求1-22中任意一项所述的应用，其中，除了钯外，所述金属颗粒还包含铑。

24.根据权利要求1-23中任意一项所述的应用，其中，所述金属颗粒的尺寸在10-10000 Å范围内。

25.根据权利要求1-23中任意一项所述的应用，其中，所述金属颗粒的尺寸在100-600 Å范围内。

26.根据权利要求1-25中任意一项所述的应用，其中，所述物体是选自由导管、手套、植入物、起搏器、支架、牙科植入物、破裂网、外科手术仪器、血袋、人造心脏瓣膜、中央静脉导管、外周静脉导管、血管端口、血液透析设备、腹膜透析设备、血浆置换装置、吸入药物递送装置、血管移植物、心脏辅助装置、伤口敷料、间歇性导管、ECG电极、外周支架、骨替代植入物、骨科植入物、骨科装置、组织替代植入物、人工晶状体、缝合线、针、药物递送装置、气管内管、分流器、引流管、抽吸装置、助听装置、尿道医疗装置、人造血管组成的组中的至少一种。

27.根据权利要求1-26中任意一项所述的应用，其中，所述周围环境包含溶液。

28.根据权利要求1-27中任意一项所述的应用，其中，所述周围环境包含人或动物组织。

29.根据权利要求1-28中任意一项所述的应用，其中，要减少泄漏的物质是选自由蛋白质和离子组成的组中的至少一种。

30.一种用于减少物质从物体泄漏到周围环境中的方法，所述物体涂覆有至少部分地施加在物体上的涂层，所述涂层包含至少部分覆盖的含银层，所述物体任选地包含没有所述层的区域，所述涂层包含施加在所述层上和任选地没有所述层的区域上的金属颗粒，所述金属颗粒包含钯和选自由金、钌、铑、锇、铱、铌、钕和铂组成的组中的至少一种金属，并且其中，所述金属颗粒的量在0.01-8μg/cm^2的范围内。

31.根据权利要求30所述的方法，其中，所述层包含银的量在0.05-12μg/cm^2的范围内。

32.根据权利要求30所述的方法，其中，所述层包含银的量低于8μg/cm^2。

33.根据权利要求30所述的方法，其中，所述层包含银的量在0.05-4μg/cm^2的范围内。

34.根据权利要求30-33中任意一项所述的方法，其中，所述层以补丁方式施加。

35.根据权利要求30-34中任意一项所述的方法，其中，所述物体包含至少一种金属。

36.根据权利要求35所述的方法，其中，所述至少一种金属选自由不锈钢、医用级钢、钛、医用级钛、钴、镍、铬及其混合物组成的组。

37.根据权利要求35所述的方法，其中，所述至少一种金属是包含镍和钛的合金。

38.根据权利要求30-37中任意一项所述的方法，其中，所述物体包含至少一种聚合物。

39.根据权利要求38所述的方法，其中，所述聚合物选自由胶乳、乙烯树脂、包含乙烯基的聚合物、聚氨酯脲、硅树脂、聚氯乙烯、聚丙烯、苯乙烯、聚氨酯、聚酯、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、聚四氟乙烯、聚醚醚酮、聚苯乙烯、聚碳酸酯、聚乙烯、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯、丙烯腈丁二烯苯乙烯、聚酰胺、聚酰亚胺及其混合物组成的组。

40.根据权利要求38所述的方法，其中，所述聚合物是胶乳。

41.根据权利要求30-40中任意一项所述的方法，其中，所述物体包含选自磷灰石和羟基磷灰石中的至少一种。

42.根据权利要求30-41中任意一项所述的方法，其中，所述金属颗粒的量在0.01-4μg/cm^2的范围内。

43.根据权利要求30-42中任意一项所述的方法，其中，以重量计，所述金属颗粒的量是所述层中银量的10％-30％。

44.根据权利要求30-43中任意一项所述的方法，其中，所述金属颗粒是分开的颗粒，彼此不接触。

45.根据权利要求30-44中任意一项所述的方法，其中，所述金属颗粒中钯与非钯金属的比例为约0.5:99.5至约99.8:0.2。

46.根据权利要求30-44中任意一项所述的方法，其中，所述金属颗粒中钯与非钯金属的比例为约2:98至约95:5。

47.根据权利要求30-46中任意一项所述的方法，其中，除了钯外，所述金属颗粒还包含金。

48.根据权利要求30-47中任意一项所述的方法，其中，除了钯外，所述金属颗粒还包含铌。

49.根据权利要求30-48中任意一项所述的方法，其中，除了钯外，所述金属颗粒还包含钕，其中，钕的存在量相当于0.002-0.5μg/cm^2。

50.根据权利要求30-44中任意一项所述的应用，其中，除了钯外，所述金属颗粒还包含金，使得以重量计钯和金之间的比例在0.8-1.2的范围内。

51.根据权利要求48-50中任意一项所述的方法，其中，所述方法还用于降低当所述表面涂层与血液接触时血液凝固的风险。

52.根据权利要求30-51中任意一项所述的方法，其中，除了钯外，所述金属颗粒还包含铑。

53.根据权利要求30-52中任意一项所述的方法，其中，所述金属颗粒的尺寸在10-10000 Å范围内。

54.根据权利要求30-52中任意一项所述的方法，其中，所述金属颗粒的尺寸在100-600 Å范围内。

55.根据权利要求30-54中任意一项所述的方法，其中，所述物体是选自由导管、手套、植入物、起搏器、支架、牙科植入物、破裂网、外科手术仪器、血袋、人造心脏瓣膜、中央静脉导管、外周静脉导管、血管端口、血液透析设备、腹膜透析设备、血浆置换装置、吸入药物递送装置、血管移植物、心脏辅助装置、伤口敷料、间歇性导管、ECG电极、外周支架、骨替代植入物、骨科植入物、骨科装置、组织替代植入物、人工晶状体、缝合线、针、药物递送装置、气管内管、分流器、引流管、抽吸装置、助听装置、尿道医疗装置、人造血管组成的组中的至少一种。

56.根据权利要求30-55中任意一项所述的方法，其中，所述周围环境包含溶液。

57.根据权利要求30-56中任意一项所述的方法，其中，所述周围环境包含人或动物组

织。

58.根据权利要求30-57中任意一项所述的方法，其中，要减少泄漏的物质是选自由蛋白质和离子组成的组方法至少一种。

59.一种用于预防、缓解和治疗至少部分由物体泄漏引起的症状中的至少一种的表面涂层的应用，所述涂层至少部分地施加在物体上，所述涂层包含至少部分覆盖的含银层，所述物体任选地包含没有所述层的区域，所述涂层包含施加在所述层上和任选地没有所述层的区域上的金属颗粒，所述金属颗粒包含钯和选自由金、钌、铑、锇、铱、铌、钕和铂组成的组中的至少一种金属，并且其中，所述金属颗粒的量在0.01-8μg/cm^2的范围内。

60.根据权利要求59所述的应用，其中，所述层包含银的量在0.05-12μg/cm^2的范围内。

61.根据权利要求59所述的应用，其中，所述层包含银的量低于8μg/cm^2。

62.根据权利要求59所述的应用，其中，所述层包含银的量在0.05-4μg/cm^2的范围内。

63.根据权利要求59-62中任意一项所述的应用，其中，所述层以补丁方式施加。

64.根据权利要求59-63中任意一项所述的应用，其中，所述物体包含至少一种金属。

65.根据权利要求64所述的应用，其中，所述至少一种金属选自由不锈钢、医用级钢、钛、医用级钛、钴、镍、铬及其混合物组成的组。

66.根据权利要求64所述的应用，其中，所述至少一种金属是包含镍和钛的合金。

67.根据权利要求59-66中任意一项所述的应用，其中，所述物体包含至少一种聚合物。

68.根据权利要求67所述的应用，其中，所述聚合物选自由胶乳、乙烯树脂、包含乙烯基的聚合物、聚氨酯脲、硅树脂、聚氯乙烯、聚丙烯、苯乙烯、聚氨酯、聚酯、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、聚四氟乙烯、聚醚醚酮、聚苯乙烯、聚碳酸酯、聚乙烯、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯、丙烯腈丁二烯苯乙烯、聚酰胺、聚酰亚胺及其混合物组成的组。

69.根据权利要求67所述的应用，其中，所述聚合物是胶乳。

70.根据权利要求59-69中任意一项所述的应用，其中，所述物体包含选自磷灰石和羟基磷灰石中的至少一种。

71.根据权利要求59-70中任意一项所述的应用，其中，所述金属颗粒的量在0.01-4μg/cm^2的范围内。

72.根据权利要求59-71中任意一项所述的应用，其中，以重量计，所述金属颗粒的量是所述层中银量的10％-30％。

73.根据权利要求59-72中任意一项所述的应用，其中，所述金属颗粒是分开的颗粒，彼此不接触。

74.根据权利要求59-72中任意一项所述的应用，其中，所述金属颗粒中钯与非钯金属的比例为约0.5:99.5至约99.8:0.2。

75.根据权利要求59-74中任意一项所述的应用，其中，所述金属颗粒中钯与非钯金属的比例为约2:98至约95:5。

76.根据权利要求59-75中任意一项所述的应用，其中，除了钯外，所述金属颗粒还包含金。

77.根据权利要求59-76中任意一项所述的应用，其中，除了钯外，所述金属颗粒还包含铌。

78.根据权利要求59-77中任意一项所述的应用，其中，除了钯外，所述金属颗粒还包含

钕，其中，钕的存在量相当于0.002-0.5μg/cm^2。

79.根据权利要求59-75中任意一项所述的应用，其中，除了钯外，所述金属颗粒还包含金，使得以重量计钯和金之间的比例在0.8-1.2的范围内。

80.根据权利要求78-79中任意一项所述的应用，其中，所述应用还用于降低当所述表面涂层与血液接触时血液凝固的风险。

81.根据权利要求59-80中任意一项所述的应用，其中，除了钯外，所述金属颗粒还包含铑。

82.根据权利要求59-81中任意一项所述的应用，其中，所述金属颗粒的尺寸在10-10000 Å范围内。

83.根据权利要求59-82中任意一项所述的应用，其中，所述金属颗粒的尺寸在100-600 Å范围内。

84.根据权利要求59-83中任意一项所述的应用，其中，所述物体是选自由导管、手套、植入物、起搏器、支架、牙科植入物、破裂网、外科手术仪器、血袋、人造心脏瓣膜、中央静脉导管、外周静脉导管、血管端口、血液透析设备、腹膜透析设备、血浆置换装置、吸入药物递送装置、血管移植物、心脏辅助装置、伤口敷料、间歇性导管、ECG电极、外周支架、骨替代植入物、骨科植入物、骨科装置、组织替代植入物、人工晶状体、缝合线、针、药物递送装置、气管内管、分流器、引流管、抽吸装置、助听装置、尿道医疗装置、人造血管组成的组中的至少一种。

85.一种用于预防、缓解和治疗至少部分由物体泄漏引起的症状中的至少一种的表面涂层，所述涂层至少部分地施加在物体上，所述涂层包含至少部分覆盖的含银层，所述物体任选地包含没有所述层的区域，所述涂层包含施加在所述层上和任选地没有所述层的区域上的金属颗粒，所述金属颗粒包含钯和选自由金、钌、铑、锇、铱、铌、钕和铂组成的组中的至少一种金属，并且其中，所述金属颗粒的量在0.01-8μg/cm^{2}的范围内。

86.根据权利要求85所述的表面涂层，其中，所述层包含银的量在0.05-12μg/cm^{2}的范围内。

87.根据权利要求85所述的表面涂层，其中，所述层包含银的量低于8μg/cm^2。

88.根据权利要求85所述的表面涂层，其中，所述层包含银的量在0.05-4μg/cm^{2}的范围内。

89.根据权利要求85-88中任意一项所述的表面涂层，其中，所述层以补丁方式施加。

90.根据权利要求85-90中任意一项所述的表面涂层，其中，所述物体包含至少一种金属。

91.根据权利要求90所述的表面涂层，其中，所述至少一种金属选自由不锈钢、医用级钢、钛、医用级钛、钴、镍、铬及其混合物组成的组。

92.根据权利要求90所述的表面涂层，其中，所述至少一种金属是包含镍和钛的合金。

93.根据权利要求85-92中任意一项所述的表面涂层，其中，所述物体包含至少一种聚合物。

94.根据权利要求93所述的表面涂层，其中，所述聚合物选自由胶乳、乙烯树脂、包含乙烯基的聚合物、聚氨酯脲、硅树脂、聚氯乙烯、聚丙烯、苯乙烯、聚氨酯、聚酯、乙烯-乙酸乙烯

酯共聚物、聚四氟乙烯、聚醚醚酮、聚苯乙烯、聚碳酸酯、聚乙烯、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯、丙烯腈丁二烯苯乙烯、聚酰胺、聚酰亚胺及其混合物组成的组。

95.根据权利要求93所述的表面涂层，其中，所述聚合物是胶乳。

96.根据权利要求85-95中任意一项所述的表面涂层，其中，所述物体包含选自磷灰石和羟基磷灰石中的至少一种。

97.根据权利要求85-96中任意一项所述的表面涂层，其中，所述金属颗粒的量在0.01-4μg/cm^{2}的范围内。

98.根据权利要求85-97中任意一项所述的表面涂层，其中，以重量计，所述金属颗粒的量是所述层中银量的10％-30％。

99.根据权利要求85-98中任意一项所述的表面涂层，其中，所述金属颗粒是分开的颗粒，彼此不接触。

100.根据权利要求85-99中任意一项所述的表面涂层，其中，所述金属颗粒中钯与非钯金属的比例为约0.5:99.5至约99.8:0.2。

101.根据权利要求85-100中任意一项所述的表面涂层，其中，所述金属颗粒中钯与非钯金属的比例为约2:98至约95:5。

102.根据权利要求85-101中任意一项所述的表面涂层，其中，除了钯外，所述金属颗粒还包含金。

103.根据权利要求85-102中任意一项所述的表面涂层，其中，除了钯外，所述金属颗粒还包含铌。

104.根据权利要求85-103中任意一项所述的表面涂层，其中，除了钯外，所述金属颗粒还包含钕，其中，钕的存在量相当于0.002-0.5μg/cm^2。

105.根据权利要求85-104中任意一项所述的应用，其中，除了钯外，所述金属颗粒还包含金，使得以重量计钯和金之间的比例在0.8-1.2的范围内。

106.根据权利要求85-106中任意一项所述的表面涂层，其中，除了钯外，所述金属颗粒还包含铑。

107.根据权利要求85-107中任意一项所述的表面涂层，其中，所述金属颗粒的尺寸在10-10000 Å范围内。

108.根据权利要求85-108中任意一项所述的表面涂层，其中，所述金属颗粒的尺寸在100-600 Å范围内。

109.根据权利要求85-109中任意一项所述的表面涂层，其中，所述物体是选自由导管、手套、植入物、起搏器、支架、牙科植入物、破裂网、外科手术仪器、血袋、人造心脏瓣膜、中央静脉导管、外周静脉导管、血管端口、血液透析设备、腹膜透析设备、血浆置换装置、吸入药物递送装置、血管移植物、心脏辅助装置、伤口敷料、间歇性导管、ECG电极、外周支架、骨替代植入物、骨科植入物、骨科装置、组织替代植入物、人工晶状体、缝合线、针、药物递送装置、气管内管、分流器、引流管、抽吸装置、助听装置、尿道医疗装置、人造血管组成的组中的至少一种。

110.一种用于涂覆表面以减少物质从物体泄漏到周围环境中的表面涂层的应用，所述涂层至少部分地施加在物体上，所述涂层包含至少部分覆盖的含银层，所述物体任选地包

含没有所述层的区域，所述涂层包含施加在所述层上和任选地没有所述层的区域上的金属颗粒，所述金属颗粒包含钯和选自由金、钌、铑、锇、铱、铌、钕和铂组成的组中的至少一种金属，并且其中，所述金属颗粒的量在0.01-8μg/cm^{2}的范围内。

111.根据权利要求110所述的应用，其中，所述层包含银的量在0.05-12μg/cm^{2}的范围内。

112.根据权利要求110所述的应用，其中，所述层包含银的量低于8μg/cm^2。

113.根据权利要求110所述的应用，其中，所述层包含银的量在0.05-4μg/cm^{2}的范围内。

114.根据权利要求110-113中任意一项所述的应用，其中，所述层以补丁方式施加。

115.根据权利要求110-114中任意一项所述的应用，其中，所述物体包含至少一种金属。

116.根据权利要求115所述的应用，其中，所述至少一种金属选自由不锈钢、医用级钢、钛、医用级钛、钴、镍、铬及其混合物组成的组。

117.根据权利要求115所述的应用，其中，所述至少一种金属是包含镍和钛的合金。

118.根据权利要求110-117中任意一项所述的应用，其中，所述物体包含至少一种聚合物。

119.根据权利要求118所述的应用，其中，所述聚合物选自由胶乳、乙烯树脂、包含乙烯基的聚合物、聚氨酯脲、硅树脂、聚氯乙烯、聚丙烯、苯乙烯、聚氨酯、聚酯、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、聚四氟乙烯、聚醚醚酮、聚苯乙烯、聚碳酸酯、聚乙烯、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯、丙烯腈丁二烯苯乙烯、聚酰胺、聚酰亚胺及其混合物组成的组。

120.根据权利要求118所述的应用，其中，所述聚合物是胶乳。

121.根据权利要求110-120中任意一项所述的应用，其中，所述物体包含选自磷灰石和羟基磷灰石中的至少一种。

122.根据权利要求110-121中任意一项所述的应用，其中，所述金属颗粒的量在0.01-4μg/cm^{2}的范围内。

123.根据权利要求110-122中任意一项所述的应用，其中，以重量计，所述金属颗粒的量是所述层中银量的10%-30%。

124.根据权利要求110-123中任意一项所述的应用，其中，所述金属颗粒是分开的颗粒，彼此不接触。

125.根据权利要求110-124中任意一项所述的应用，其中，所述金属颗粒中钯与非钯金属的比例为约0.5:99.5至约99.8:0.2。

126.根据权利要求110-125中任意一项所述的应用，其中，所述金属颗粒中钯与非钯金属的比例为约2:98至约95:5。

127.根据权利要求110-126中任意一项所述的应用，其中，除了钯外，所述金属颗粒还包含金。

128.根据权利要求110-127中任意一项所述的应用，其中，除了钯外，所述金属颗粒还包含铌。

129.根据权利要求110-128中任意一项所述的应用，其中，除了钯外，所述金属颗粒还包含钕，其中，钕的存在量相当于0.002-0.5μg/cm^2。

130.根据权利要求110-126中任意一项所述的应用，其中，除了钯外，所述金属颗粒还

包含金，使得以重量计钯和金之间的比例在0.8-1.2的范围内。

131.根据权利要求129-130中任意一项所述的应用，其中，所述应用还用于降低当所述表面涂层与血液接触时血液凝固的风险。

132.根据权利要求110-131中任意一项所述的应用，其中，除了钯外，所述金属颗粒还包含铑。

133.根据权利要求110-133中任意一项所述的应用，其中，所述金属颗粒的尺寸在10-10000 Å范围内。

134.根据权利要求110-133中任意一项所述的应用，其中，所述金属颗粒的尺寸在100-600 Å范围内。

135.根据权利要求110-134中任意一项所述的应用，其中，所述物体是选自由导管、手套、植入物、起搏器、支架、牙科植入物、破裂网、外科手术仪器、血袋、人造心脏瓣膜、中央静脉导管、外周静脉导管、血管端口、血液透析设备、腹膜透析设备、血浆置换装置、吸入药物递送装置、血管移植物、心脏辅助装置、伤口敷料、间歇性导管、ECG电极、外周支架、骨替代植入物、骨科植入物、骨科装置、组织替代植入物、人工晶状体、缝合线、针、药物递送装置、气管内管、分流器、引流管、抽吸装置、助听装置、尿道医疗装置、人造血管组成的组中的至少一种。

136.根据权利要求110-135中任意一项所述的应用，其中，所述周围环境包含溶液。

137.根据权利要求110-136中任意一项所述的应用，其中，所述周围环境包含人或动物组织。

138.根据权利要求110-137中任意一项所述的应用，其中，要减少泄漏的物质是选自由蛋白质和离子组成的组中的至少一种。

139.一种用于减少人或动物血液中由物体引起的血液凝固的方法，所述物体涂覆有至少部分地施加在物体上的涂层，所述涂层包含至少部分覆盖的含银层，所述物体任选地包含没有所述层的区域，所述涂层包含施加在所述层上和任选地没有所述层的区域上的金属颗粒，所述金属颗粒包含钯、钕和任选地选自由金、钌、铑、锇、铱、铌和铂组成的组中的至少一种金属，并且其中，所述金属颗粒的量在0.01-8μg/cm^{2}的范围内。

140.根据权利要求139所述的方法，其中，所述层包含银的量在0.05-12μg/cm^{2}的范围内。

141.根据权利要求139所述的方法，其中，所述层包含银的量低于8μg/cm^2。

142.根据权利要求139所述的方法，其中，所述层包含银的量在0.05-4μg/cm^{2}的范围内。

143.根据权利要求139-142中任意一项所述的方法，其中，所述层以补丁方式施加。

144.根据权利要求139-143中任意一项所述的方法，其中，所述物体包含至少一种金属。

145.根据权利要求144所述的应用，其中，所述至少一种金属选自由不锈钢、医用级钢、钛、医用级钛、钴、镍、铬及其混合物组成的组。

146.根据权利要求144所述的方法，其中，所述至少一种金属是包含镍和钛的合金。

147.根据权利要求139-146中任意一项所述的方法，其中，所述物体包含至少一种聚合物。

148.根据权利要求147所述的方法，其中，所述聚合物选自由胶乳、乙烯树脂、包含乙烯基的聚合物、聚氨酯脲、硅树脂、聚氯乙烯、聚丙烯、苯乙烯、聚氨酯、聚酯、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、聚四氟乙烯、聚醚醚酮、聚苯乙烯、聚碳酸酯、聚乙烯、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯、丙烯腈丁二烯苯乙烯、聚酰胺、聚酰亚胺及其混合物组成的组。

149.根据权利要求147所述的方法，其中，所述聚合物是胶乳。

150.根据权利要求139-149中任意一项所述的方法，其中，所述物体包含选自磷灰石和羟基磷灰石中的至少一种。

151.根据权利要求139-150中任意一项所述的方法，其中，所述金属颗粒的量在0.01-4μg/cm^{2}的范围内。

152.根据权利要求139-151中任意一项所述的方法，其中，以重量计，所述金属颗粒的量是所述层中银量的10%-30%。

153.根据权利要求139-152中任意一项所述的方法，其中，所述金属颗粒是分开的颗粒，彼此不接触。

154.根据权利要求139-153中任意一项所述的方法，其中，除了钯和钕外，所述金属颗粒还包含金。

155.根据权利要求139-154中任意一项所述的方法，其中，除了钯和钕外，所述金属颗粒还包含铌。

156.根据权利要求139-155中任意一项所述的方法，其中，钕的存在量相当于0.002-0.5μg/cm^2。

157.根据权利要求139-156中任意一项所述的方法，其中，除了钯和钕外，所述金属颗粒还包含金，使得以重量计钯+钕和金之间的比例在0.8-1.2的范围内。

158.根据权利要求139-157中任意一项所述的方法，其中，除了钯和钕外，所述金属颗粒还包含铑。

159.根据权利要求139-158中任意一项所述的方法，其中，所述金属颗粒的尺寸在10-10000 Å范围内。

160.根据权利要求139-158中任意一项所述的方法，其中，所述金属颗粒的尺寸在100-600 Å范围内。

161.根据权利要求139-160中任意一项所述的方法，其中，所述物体是选自由导管、手套、植入物、起搏器、支架、牙科植入物、破裂网、外科手术仪器、血袋、人造心脏瓣膜、中央静脉导管、外周静脉导管、血管端口、血液透析设备、腹膜透析设备、血浆置换装置、吸入药物递送装置、血管移植物、心脏辅助装置、伤口敷料、间歇性导管、ECG电极、外周支架、骨替代植入物、骨科植入物、骨科装置、组织替代植入物、人工晶状体、缝合线、针、药物递送装置、气管内管、分流器、引流管、抽吸装置、助听装置、尿道医疗装置、人造血管组成的组中的至少一种。

162.一种用于减少物体上微生物生长的方法，所述物体涂覆有至少部分地施加在物体上的涂层，所述涂层包含至少部分覆盖的含银层，所述物体任选地包含没有所述层的区域，所述涂层包含施加在所述层上和任选地没有所述层的区域上的金属颗粒，所述金属颗粒包含钯、钕和任选地选自由金、钌、铑、锇、铱、铌和铂组成的组中的至少一种金属，并且其中，所述金属颗粒的量在0.01-8μg/cm^{2}的范围内。

163.根据权利要求162所述的方法，其中，所述层包含银的量在0.05-12μg/cm^{2}的范围内。

164.根据权利要求162所述的方法，其中，所述层包含银的量低于8μg/cm^2。

165.根据权利要求162所述的方法，其中，所述层包含银的量在0.05-4μg/cm^{2}的范围内。

166.根据权利要求162-165中任意一项所述的方法，其中，所述层以补丁方式施加。

167.根据权利要求162-166中任意一项所述的方法，其中，所述物体包含至少一种金属。

168.根据权利要求167所述的方法，其中，所述至少一种金属选自由不锈钢、医用级钢、钛、医用级钛、钴、镍、铬及其混合物组成的组。

169.根据权利要求167所述的方法，其中，所述至少一种金属是包含镍和钛的合金。

170.根据权利要求162-169中任意一项所述的方法，其中，所述物体包含至少一种聚合物。

171.根据权利要求170所述的方法，其中，所述聚合物选自由胶乳、乙烯树脂、包含乙烯基的聚合物、聚氨酯脲、硅树脂、聚氯乙烯、聚丙烯、苯乙烯、聚氨酯、聚酯、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、聚四氟乙烯、聚醚醚酮、聚苯乙烯、聚碳酸酯、聚乙烯、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯、丙烯腈丁二烯苯乙烯、聚酰胺、聚酰亚胺及其混合物组成的组。

172.根据权利要求170所述的方法，其中，所述聚合物是胶乳。

173.根据权利要求162-172中任意一项所述的方法，其中，所述物体包含选自磷灰石和羟基磷灰石中的至少一种。

174.根据权利要求162-173中任意一项所述的方法，其中，所述金属颗粒的量在0.01-4μg/cm^{2}的范围内。

175.根据权利要求162-174中任意一项所述的方法，其中，以重量计，所述金属颗粒的量是所述层中银量的10%-30%。

176.根据权利要求162-175中任意一项所述的方法，其中，所述金属颗粒是分开的颗粒，彼此不接触。

177.根据权利要求162-176中任意一项所述的方法，其中，除了钯和钕外，所述金属颗粒还包含金。

178.根据权利要求162-177中任意一项所述的方法，其中，除了钯和钕外，所述金属颗粒还包含铌。

179.根据权利要求162-178中任意一项所述的方法，其中，钕的存在量相当于0.002-0.5μg/cm^2。

180.根据权利要求162-179中任意一项所述的方法，其中，除了钯和钕外，所述金属颗粒还包含金，使得以重量计钯+钕和金之间的比例在0.8-1.2的范围内。

181.根据权利要求162-180中任意一项所述的方法，其中，除了钯和钕外，所述金属颗粒还包含铑。

182.根据权利要求162-181中任意一项所述的方法，其中，所述金属颗粒的尺寸在10-10000 Å范围内。

183.根据权利要求162-182中任意一项所述的方法，其中，所述金属颗粒的尺寸在100-600 Å范围内。

184.根据权利要求162-183中任意一项所述的方法，其中，所述物体是选自由导管、手套、植入物、起搏器、支架、牙科植入物、破裂网、外科手术仪器、血袋、人造心脏瓣膜、中央静脉导管、外周静脉导管、血管端口、血液透析设备、腹膜透析设备、血浆置换装置、吸入药物递送装置、血管移植物、心脏辅助装置、伤口敷料、间歇性导管、ECG电极、外周支架、骨替代植入物、骨科植入物、骨科装置、组织替代植入物、人工晶状体、缝合线、针、药物递送装置、气管内管、分流器、引流管、抽吸装置、助听装置、尿道医疗装置、人造血管组成的组中的至少一种。

185.一种用于减少人或动物血液中由物体引起的血液凝固的表面涂层的应用，所述涂层至少部分地施加在物体上，所述涂层包含至少部分覆盖的含银层，所述物体任选地包含没有所述层的区域，所述涂层包含施加在所述层上和任选地没有所述层的区域上的金属颗粒，所述金属颗粒包含钯和钕以及任选地选自由金、钌、铑、锇、铱、铌和铂组成的组中的至少一种金属，并且其中，所述金属颗粒的量在0.01-8μg/cm^2的范围内。

186.根据权利要求185所述的应用，其中，所述层包含银的量在0.05-12μg/cm^2的范围内。

187.根据权利要求185所述的应用，其中，所述层包含银的量低于8μg/cm^2。

188.根据权利要求185所述的应用，其中，所述层包含银的量在0.05-4μg/cm^2的范围内。

189.根据权利要求185-188中任意一项所述的应用，其中，所述层以补丁方式施加。

190.根据权利要求185-189中任意一项所述的应用，其中，所述物体包含至少一种金属。

191.根据权利要求190所述的应用，其中，所述至少一种金属选自由不锈钢、医用级钢、钛、医用级钛、钴、镍、铬及其混合物组成的组。

192.根据权利要求190所述的应用，其中，所述至少一种金属是包含镍和钛的合金。

193.根据权利要求185-192中任意一项所述的应用，其中，所述物体包含至少一种聚合物。

194.根据权利要求193所述的应用，其中，所述聚合物选自由胶乳、乙烯树脂、包含乙烯基的聚合物、聚氨酯脲、硅树脂、聚氯乙烯、聚丙烯、苯乙烯、聚氨酯、聚酯、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、聚四氟乙烯、聚醚醚酮、聚苯乙烯、聚碳酸酯、聚乙烯、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯、丙烯腈丁二烯苯乙烯、聚酰胺、聚酰亚胺及其混合物组成的组。

195.根据权利要求193所述的应用，其中，所述聚合物是胶乳。

196.根据权利要求185-195中任意一项所述的应用，其中，所述物体包含选自磷灰石和羟基磷灰石中的至少一种。

197.根据权利要求185-196中任意一项所述的应用，其中，所述金属颗粒的量在0.01-4μg/cm^2的范围内。

198.根据权利要求185-197中任意一项所述的应用，其中，以重量计，所述金属颗粒的量是所述层中银量的10%-30%。

199.根据权利要求185-198中任意一项所述的应用，其中，所述金属颗粒是分开的颗粒，彼此不接触。

200.根据权利要求185-199中任意一项所述的应用，其中，除了钯和钕外，所述金属颗粒还包含金。

201.根据权利要求185-200中任意一项所述的应用，其中，除了钯和钕外，所述金属颗粒还包含铌。

202.根据权利要求185-201中任意一项所述的应用，其中，钕的存在量相当于0.002-0.5μg/cm^2。

203.根据权利要求185-202中任意一项所述的应用，其中，除了钯和钕外，所述金属颗粒还包含金，使得以重量计钯+钕和金之间的比例在0.8-1.2的范围内。

204.根据权利要求185-203中任意一项所述的应用，其中，除了钯和钕外，所述金属颗粒还包含铑。

205.根据权利要求185-204中任意一项所述的应用，其中，所述金属颗粒的尺寸在10-10000 Å范围内。

206.根据权利要求185-205中任意一项所述的应用，其中，所述金属颗粒的尺寸在100-600 Å范围内。

207.根据权利要求185-206中任意一项所述的应用，其中，所述物体是选自由导管、手套、植入物、起搏器、支架、牙科植入物、破裂网、外科手术仪器、血袋、人造心脏瓣膜、中央静脉导管、外周静脉导管、血管端口、血液透析设备、腹膜透析设备、血浆置换装置、吸入药物递送装置、血管移植物、心脏辅助装置、伤口敷料、间歇性导管、ECG电极、外周支架、骨替代植入物、骨科植入物、骨科装置、组织替代植入物、人工晶状体、缝合线、针、药物递送装置、气管内管、分流器、引流管、抽吸装置、助听装置、尿道医疗装置、人造血管组成的组中的至少一种。

208.一种用于减少物体上微生物生长的表面涂层的应用，所述涂层至少部分地施加在物体上，所述涂层包含至少部分覆盖的含银层，所述物体任选地包含没有所述层的区域，所述涂层包含施加在所述层上和任选地没有所述层的区域上的金属颗粒，所述金属颗粒包含钯和钕以及任选地选自由金、钌、铑、锇、铱、铌和铂组成的组中的至少一种金属，并且其中，所述金属颗粒的量在0.01-8μg/cm^{2}的范围内。

209.根据权利要求208所述的应用，其中，所述层包含银的量在0.05-12μg/cm^{2}的范围内。

210.根据权利要求208所述的应用，其中，所述层包含银的量低于8μg/cm^2。

211.根据权利要求208所述的应用，其中，所述层包含银的量在0.05-4μg/cm^{2}的范围内。

212.根据权利要求208-211中任意一项所述的应用，其中，所述层以补丁方式施加。

213.根据权利要求208-212中任意一项所述的应用，其中，所述物体包含至少一种金属。

214.根据权利要求213所述的应用，其中，所述至少一种金属选自由不锈钢、医用级钢、钛、医用级钛、钴、镍、铬及其混合物组成的组。

215.根据权利要求213所述的应用，其中，所述至少一种金属是包含镍和钛的合金。

216.根据权利要求208-215中任意一项所述的应用，其中，所述物体包含至少一种聚合物。

217.根据权利要求216所述的应用，其中，所述聚合物选自由胶乳、乙烯树脂、包含乙烯基的聚合物、聚氨酯脲、硅树脂、聚氯乙烯、聚丙烯、苯乙烯、聚氨酯、聚酯、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、聚四氟乙烯、聚醚醚酮、聚苯乙烯、聚碳酸酯、聚乙烯、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸

酯、丙烯腈丁二烯苯乙烯、聚酰胺、聚酰亚胺及其混合物组成的组。

218.根据权利要求216所述的应用，其中，所述聚合物是胶乳。

219.根据权利要求208-218中任意一项所述的应用，其中，所述物体包含选自磷灰石和羟基磷灰石中的至少一种。

220.根据权利要求208-219中任意一项所述的应用，其中，所述金属颗粒的量在0.01-4μg/cm^{2}的范围内。

221.根据权利要求208-220中任意一项所述的应用，其中，以重量计，所述金属颗粒的量是所述层中银量的10%-30%。

222.根据权利要求208-221中任意一项所述的应用，其中，所述金属颗粒是分开的颗粒，彼此不接触。

223.根据权利要求208-222中任意一项所述的应用，其中，除了钯和钕外，所述金属颗粒还包含金。

224.根据权利要求208-223中任意一项所述的应用，其中，除了钯和钕外，所述金属颗粒还包含铌。

225.根据权利要求208-224中任意一项所述的应用，其中，钕的存在量相当于0.002-0.5μg/cm^2。

226.根据权利要求208-225中任意一项所述的应用，其中，除了钯和钕外，所述金属颗粒还包含金，使得以重量计钯+钕和金之间的比例在0.8-1.2的范围内。

227.根据权利要求208-226中任意一项所述的应用，其中，除了钯和钕外，所述金属颗粒还包含铑。

228.根据权利要求208-227中任意一项所述的应用，其中，所述金属颗粒的尺寸在10-10000 Å范围内。

229.根据权利要求208-228中任意一项所述的应用，其中，所述金属颗粒的尺寸在100-600 Å范围内。

230.根据权利要求208-229中任意一项所述的应用，其中，所述物体是选自由导管、手套、植入物、起搏器、支架、牙科植入物、破裂网、外科手术仪器、血袋、人造心脏瓣膜、中央静脉导管、外周静脉导管、血管端口、血液透析设备、腹膜透析设备、血浆置换装置、吸入药物递送装置、血管移植物、心脏辅助装置、伤口敷料、间歇性导管、ECG电极、外周支架、骨替代植入物、骨科植入物、骨科装置、组织替代植入物、人工晶状体、缝合线、针、药物递送装置、气管内管、分流器、引流管、抽吸装置、助听装置、尿道医疗装置、人造血管组成的组中的至少一种。

231.一种至少部分涂覆有表面涂层的物体，所述涂层包含至少部分覆盖的含银层，所述物体任选地包含没有所述层的区域，所述涂层包含施加在所述层上和任选地没有所述层的区域上的金属颗粒，所述金属颗粒包含钯和钕以及任选地选自由金、钌、铑、锇、铱、铌和铂组成的组中的至少一种金属，并且其中，所述金属颗粒的量在0.01-8μg/cm^{2}的范围内。

232.根据权利要求231所述的物体，其中，所述层包含银的量在0.05-12μg/cm^{2}的范围内。

233.根据权利要求231所述的物体，其中，所述层包含银的量低于8μg/cm^2。

234.根据权利要求231所述的物体，其中，所述层包含银的量在0.05-4μg/cm^{2}的范围内。

235.根据权利要求231-234中任意一项所述的物体，其中，所述层以补丁方式施加。

236.根据权利要求231-235中任意一项所述的物体，其中，所述物体包含至少一种金属。

237.根据权利要求236所述的物体，其中，所述至少一种金属选自由不锈钢、医用级钢、钛、医用级钛、钴、镍、铬及其混合物组成的组。

238.根据权利要求236所述的物体，其中，所述至少一种金属是包含镍和钛的合金。

239.根据权利要求231-238中任意一项所述的物体，其中，所述物体包含至少一种聚合物。

240.根据权利要求239所述的物体，其中，所述聚合物选自由胶乳、乙烯树脂、包含乙烯基的聚合物、聚氨酯脲、硅树脂、聚氯乙烯、聚丙烯、苯乙烯、聚氨酯、聚酯、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、聚四氟乙烯、聚醚醚酮、聚苯乙烯、聚碳酸酯、聚乙烯、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯、丙烯腈丁二烯苯乙烯、聚酰胺、聚酰亚胺及其混合物组成的组。

241.根据权利要求239所述的物体，其中，所述聚合物是胶乳。

242.根据权利要求231-241中任意一项所述的物体，其中，所述物体包含选自磷灰石和羟基磷灰石中的至少一种。

243.根据权利要求231-242中任意一项所述的物体，其中，所述金属颗粒的量在0.01-4 $\mu g/cm^2$的范围内。

244.根据权利要求231-243中任意一项所述的物体，其中，以重量计，所述金属颗粒的量是所述层中银量的10％-30％。

245.根据权利要求231-244中任意一项所述的物体，其中，所述金属颗粒是分开的颗粒，彼此不接触。

246.根据权利要求231-245中任意一项所述的物体，其中，除了钯和钕外，所述金属颗粒还包含金。

247.根据权利要求231-246中任意一项所述的物体，其中，除了钯和钕外，所述金属颗粒还包含铌。

248.根据权利要求231-247中任意一项所述的物体，其中，钕的存在量相当于0.002-0.5$\mu g/cm^2$。

249.根据权利要求231-248中任意一项所述的物体，其中，除了钯和钕外，所述金属颗粒还包含金，使得以重量计钯+钕和金之间的比例在0.8-1.2的范围内。

250.根据权利要求231-249中任意一项所述的物体，其中，除了钯和钕外，所述金属颗粒还包含铑。

251.根据权利要求231-250中任意一项所述的物体，其中，所述金属颗粒的尺寸在10-10000 Å范围内。

252.根据权利要求231-251中任意一项所述的物体，其中，所述金属颗粒的尺寸在100-600 Å范围内。

253.根据权利要求231-252中任意一项所述的物体，其中，所述物体是选自由导管、手套、植入物、起搏器、支架、牙科植入物、破裂网、外科手术仪器、血袋、人造心脏瓣膜、中央静脉导管、外周静脉导管、血管端口、血液透析设备、腹膜透析设备、血浆置换装置、吸入药物

递送装置、血管移植物、心脏辅助装置、伤口敷料、间歇性导管、ECG电极、外周支架、骨替代植入物、骨科植入物、骨科装置、组织替代植入物、人工晶状体、缝合线、针、药物递送装置、气管内管、分流器、引流管、抽吸装置、助听装置、尿道医疗装置、人造血管组成的组中的至少一种。

基材涂层在减少物质泄漏中的应用

技术领域

[0001] 本发明涉及一种表面涂层的新应用，该表面涂层用于使各种物质从被涂覆物体的泄漏最小化。该涂层既是抗微生物的，又至少对于血液凝固显示出生物相容性。

背景技术

[0002] 在许多应用中，具有抗微生物和生物相容性的表面非常重要。其中，这些性质很重要的表面的例子包括旨在与人或动物体接触的表面，包括与皮肤以及体腔和体内接触的表面。

[0003] 在本领域中已知，物质从聚合物中的泄漏，包括例如从由例如胶乳或其他聚合材料制成的手套中的泄漏，是与例如过敏有关的问题。物质泄漏可能会引起敏感人士的过敏。胶乳过敏在1980年代开始增加，当时医护人员开始使用胶乳手套。

[0004] 另一个例子是金属从金属和金属合金中泄漏。一个例子是镍从包含Ni的合金(例如镍钛合金和其他合金)中泄漏。另一个问题是Ti从Ti金属和Ti合金中泄漏。

[0005] E.Lucas等人在J.Mater Sci:Mater Med(2008)19:975-980中公开了从镍钛合金丝中释放镍，并发现E选择素是内皮细胞损伤的标记物，其在与可释放最高量镍的镍钛合金线温育的细胞中被上调。

[0006] 尽管从聚合物材料或金属中泄漏的物质的量非常低，但是非常小的量可能引起例如过敏性的问题以及其他问题。这些问题是个别的，对于一些个体，一定水平的泄漏物质可能不会引起任何伤害，而相同水平的相同物质可能会引起另一个体的问题和症状。因此，作为预防措施，期望将所有物质的泄漏保持尽可能低。

[0007] 总而言之，包括但不限于金属离子和来自聚合物以及金属和金属合金的各种化合物的物质泄漏是一个问题，并且期望使这种泄漏最小化。通常，作为预防措施，期望将任何泄漏保持尽可能低。

[0008] US 6,224,983公开了一种具有粘合剂、抗微生物和生物相容性涂层的制品，该制品包含通过暴露于选自由铂、钯、铑、铱、钌和锇组成的组中的一种或多种金属的一种或多种盐而稳定化的银层。该银层的厚度在2-2000Å的范围内(Å，Ångström，埃，10^{-10}m)，并且进一步公开的范围是2-350Å和2-50Å。也有银层的厚度为50Å、350Å、500Å和1200Å的例子。基材可以是胶乳、聚苯乙烯、聚酯、聚氯乙烯、聚氨酯、ABS聚合物、聚碳酸酯、聚酰胺、聚四氟乙烯、聚酰亚胺或合成橡胶。

[0009] WO2007/117191、WO2007/117213和WO2007/117214公开了一种具有供电子表面的基材，其特征在于，在所述表面上存在金属颗粒，该金属颗粒包含钯和选自由金、钌、铑、锇、铱和铂组成的组中的至少一种金属，并且其中，该金属颗粒的量为约0.001至约8μg/cm^2。

[0010] WO2007/142579公开了一种聚合物基质，其特征在于，它包括a.供电子组分和b.金属颗粒，该金属颗粒包含选自由钯、金、钌、铑、锇、铱和铂组成的组中的至少一种金属。

[0011] 通常，对于用于与人或动物接触的物体，期望增加物体表面的抗微生物和抗微生

物性质,同时仍具有生物相容性。

[0012] 现有技术中的问题是如何使各种物质和元素从表面的泄漏最小化。对于一些应用,另一个问题是如何减少人造材料与血液接触时的血液凝固。

[0013] 关于物质从与人体或动物体接触的物体的泄漏和泄漏的减少,即使它不引起任何症状或负面影响,也期望使其最小化。作为一般预防原则,应使各种物质的泄漏最小化。

发明内容

[0014] 本发明的一个目的是消除现有技术中的至少一些缺点,并提供表面涂层的应用,该表面涂层用于减少物质从物体泄漏到周围环境中。

[0015] 在第一方面中,提供了用于减少物质从物体泄漏到周围环境中的表面涂层的应用,所述涂层至少部分地施加在物体上,所述涂层包含至少部分覆盖的含银层,所述物体任选地包含没有所述层的区域,所述涂层包含施加在所述层上和任选地没有所述层的区域上的金属颗粒,所述金属颗粒包含钯和选自由金、钌、铑、锇、铱、铌、钕和铂组成的组中的至少一种金属,并且其中,所述金属颗粒的量在0.01-8μg/cm^2的范围内。

[0016] 在第二方面中,提供了一种用于减少物质从物体泄漏到周围环境中的方法,所述物体涂覆有至少部分地施加在物体上的涂层,所述涂层包含至少部分覆盖的含银层,所述物体任选地包含没有所述层的区域,所述涂层包含施加在所述层上和任选地没有所述层的区域上的金属颗粒,所述金属颗粒包含钯和选自由金、钌、铑、锇、铱、铌、钕和铂组成的组中的至少一种金属,并且其中,所述金属颗粒的量在0.01-8μg/cm^2的范围内。

[0017] 在第三方面中,提供了用于预防、缓解和治疗至少部分由物体泄漏引起的症状中的至少一种的表面涂层的应用,所述涂层至少部分地施加在物体上,所述涂层包含至少部分覆盖的含银层,所述物体任选地包含没有所述层的区域,所述涂层包含施加在所述层上和任选地没有所述层的区域上的金属颗粒,所述金属颗粒包含钯和选自由金、钌、铑、锇、铱、铌、钕和铂组成的组中的至少一种金属,并且其中,所述金属颗粒的量在0.01-8μg/cm^2的范围内。

[0018] 在第四方面中,提供了一种用于预防、缓解和治疗至少部分由物体泄漏引起的症状中的至少一种的表面涂层,所述涂层至少部分地施加在物体上,所述涂层包含至少部分覆盖的含银层,所述物体任选地包含没有所述层的区域,所述涂层包含施加在所述层上和任选地没有所述层的区域上的金属颗粒,所述金属颗粒包含钯和选自由金、钌、铑、锇、铱、铌、钕和铂组成的组中的至少一种金属,并且其中,所述金属颗粒的量在0.01-8μg/cm^2的范围内。

[0019] 在第五方面中,提供了用于涂覆表面以减少物质从物体泄漏到周围环境中的表面涂层的应用,所述涂层至少部分地施加在物体上,所述涂层包含至少部分覆盖的含银层,所述物体任选地包含没有所述层的区域,所述涂层包含施加在所述层上和任选地没有所述层的区域上的金属颗粒,所述金属颗粒包含钯和选自由金、钌、铑、锇、铱、铌、钕和铂组成的组中的至少一种金属,并且其中,所述金属颗粒的量在0.01-8μg/cm^2的范围内。

[0020] 在第六方面中,提供了一种用于减少人或动物血液中由物体引起的血液凝固的方法,所述物体涂覆有至少部分地施加在物体上的涂层,所述涂层包含至少部分覆盖的含银层,所述物体任选地包含没有所述层的区域,所述涂层包含施加在所述层上和任选地没有

所述层的区域上的金属颗粒，所述金属颗粒包含钯、钕和任选地选自由金、钌、铑、锇、铱、铌和铂组成的组中的至少一种金属，并且其中，所述金属颗粒的量在0.01-8μg/cm^{2}的范围内。

[0021] 在第七方面中，提供了一种用于减少物体上微生物生长的方法，所述物体应用有至少部分地施加在物体上的涂层，所述涂层包含至少部分覆盖的含银层，所述物体任选地包含没有所述层的区域，所述涂层包含施加在所述层上和任选地没有所述层的区域上的金属颗粒，所述金属颗粒包含钯、钕和任选地选自由金、钌、铑、锇、铱、铌和铂组成的组中的至少一种金属，并且其中，所述金属颗粒的量在0.01-8μg/cm^{2}的范围内。

[0022] 在第八方面中，提供了用于减少人或动物血液中由物体引起的血液凝固的表面涂层的应用，所述涂层至少部分地施加在物体上，所述涂层包含至少部分覆盖的含银层，所述物体任选地包含没有所述层的区域，所述涂层包含施加在所述层上和任选地没有所述层的区域上的金属颗粒，所述金属颗粒包含钯和钕以及任选地选自由金、钌、铑、锇、铱、铌和铂组成的组中的至少一种金属，并且其中，所述金属颗粒的量在0.01-8μg/cm^{2}的范围内。

[0023] 在第九方面中，提供了用于减少物体上微生物生长的表面涂层的应用，所述涂层至少部分地施加在物体上，所述涂层包含至少部分覆盖的含银层，所述物体任选地包含没有所述层的区域，所述涂层包含施加在所述层上和任选地没有所述层的区域上的金属颗粒，所述金属颗粒包含钯和钕以及任选地选自由金、钌、铑、锇、铱、铌和铂组成的组中的至少一种金属，并且其中，所述金属颗粒的量在0.01-8μg/cm^{2}的范围内。

[0024] 在第十方面中，提供了一种至少部分涂覆有表面涂层的物体，所述涂层包含至少部分覆盖的含银层，所述物体任选地包含没有所述层的区域，所述涂层包含施加在所述层上和任选地没有所述层的区域上的金属颗粒，所述金属颗粒包含钯和钕以及任选地选自由金、钌、铑、锇、铱、铌和铂组成的组中的至少一种金属，并且其中，所述金属颗粒的量在0.01-8μg/cm^{2}的范围内。

[0025] 根据权利要求，第一至第五方面包括包含钯和至少一种其他金属的金属颗粒。根据权利要求，第六至第十方面包括包含钯和钕以及其他任选金属的金属颗粒。

[0026] 本发明的其他实施方式在所附从属权利要求中限定，其明确地并入本文。

[0027] 一个优点是，在涂层既是生物相容的又是抗微生物的同时，减少了各种物质从涂覆物体的泄漏。在一些方面，该涂层相当于充当减少物质从涂覆物体泄漏的屏障的涂层。在其他方面，抗微生物效果得到改善。

附图说明

[0028] 将参考以下附图描述各方面和实施方式，其中：

[0029] 图1a以约10000倍放大倍数示出了未涂覆的钛表面的代表性电子显微照片。图1b以约50000倍放大倍数示出了具有根据本发明的涂层的相同钛表面。

[0030] 图2a示出了医用硅胶物体的未涂覆表面的代表性电子显微照片。图2b示出了其中已经添加了层和金属颗粒的相同类型的表面。放大倍数约为20000倍。

[0031] 图2c示出了未涂覆样品的代表性电子显微照片。该物体由医用硅胶制成。放大倍数约100000倍。图2d示出了其中已经添加了层和金属颗粒的相同类型的表面。放大倍数约为50000倍。

[0032] 图3a-3c示出了对胶乳Foley导管的过敏原测试结果。

[0033] 图4示出了血液凝固测试的结果。

[0034] 图5示出了在表面上血液凝固和蛋白质沉积的测试结果。

[0035] 图6示出了TAT测量的结果。

[0036] 图7示出了涂覆的(BG涂覆的)和未涂覆的支架在纤维蛋白原吸附方面的比较。

具体实施方式

[0037] 在详细公开和描述本发明之前,应当理解的是,本发明不限于本文公开的特定构造、工艺步骤和材料,因为这些构造、工艺步骤和材料可以稍微变化。还应理解的是,本文所用的术语仅用于描述特定实施方式的目的,而不是限制性的,因为本发明的范围仅由所附权利要求及其等同物限定。

[0038] 必须注意,如在本说明书和所附权利要求书中所用的,单数形式“一(a)”,“一或(an)”和“该/所述(the)”包括复数指示物,除非上下文另有明确说明。

[0039] 在整个说明书和权利要求书中使用以下术语。

[0040] 表面上的颗粒或其他材料的“量”在本文中通常以μg/cm^{2}给出。由于所应用的层非常薄,因此这是表达量的合适方式。为了计算量,测量物体的面积并计算每面积的量。

[0041] 如本文所用的“抗微生物的”是抑制或消除微生物生长的性质。微生物生长包括但不限于细菌生长。

[0042] 如本文所用的“生物相容的”是材料在特定应用中表现出适当的宿主反应的能力。

[0043] 如本文所用的短语“预防、缓解和治疗症状中的至少一种”是指以下一种或多种措施:为预防疾病或症状而采取的预防措施,缓解症状采取的措施,以及治疗症状采取的措施。它与人或动物的症状有关。人或动物个体可以作为预防、缓解和/或治疗的受试者。为了预防症状,没有必要增加出现症状的风险;它总是可以用作预防措施,以减少个体表现出症状的可能性。预防也可以用于健康的个体。缓解症状是指症状可能不会完全消失,但会或多或少地减轻。治疗症状是通过减少泄露来治疗症状时,其作为对有此需要的人或动物个体的适当医疗护理的一部分。尽管可能会是这种情况,但不一定能消除所有症状。症状是指物质从物体泄漏引起的任何症状。

[0044] 如本文所用的“物体”是根据本发明被处理并至少部分表面涂覆的基材。

[0045] 根据本发明,在物体上应用表面涂层以给予其所需的性质。该物体可以由多种材料制成。

[0046] 在第一方面中,提供了用于减少物质从物体泄漏到周围环境中的表面涂层的应用,所述涂层至少部分地施加在物体上,所述涂层包含至少部分覆盖的含银层,所述物体任选地包含没有所述层的区域,所述涂层包含施加在所述层上和任选地没有所述层的区域上的金属颗粒,所述金属颗粒包含钯和选自由金、钌、铑、锇、铱、铌、钕和铂组成的组中的至少一种金属,并且其中,所述金属颗粒的量在0.01-8μg/cm^{2}的范围内。

[0047] 在一个实施方式中,该层包含银的量在0.05-12μg/cm^{2}的范围内。在一个实施方式中,该层包含银的量在0.05-8μg/cm^{2}的范围内。在一个实施方式中,该层包含银的量在0.05-4μg/cm^{2}的范围内。在一个实施方式中,该层包含银的量低于8μg/cm^2。

[0048] 至少部分覆盖的含银层可以以不同的方式应用。在一个实施方式中,该层是以补丁方式(patch-wise)施加的。在一个实施方式中,该层作为颗粒被应用在表面上。在一个实

施方式中，该层被应用为完全覆盖的层。

[0049] 在一个实施方式中，该物体包含至少一种金属。在一个实施方式中，所述至少一种金属选自由不锈钢、医用级钢、钛、医用级钛、钴、镍、铬及其混合物组成的组。在一个实施方式中，所述至少一种金属是包含镍和钛的合金。

[0050] 在一个实施方式中，该物体包含至少一种聚合物。在一个实施方式中，该聚合物选自由胶乳、乙烯树脂(vinyl)、包含乙烯基的聚合物、聚氨酯脲、硅树脂、聚氯乙烯、聚丙烯、苯乙烯、聚氨酯、聚酯、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、聚四氟乙烯(PTFE)、聚醚醚酮(PEEK)、聚苯乙烯、聚碳酸酯、聚乙烯、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯、丙烯腈丁二烯苯乙烯(ABS)、聚酰胺、聚酰亚胺及其混合物组成的组。在一个实施方式中，该聚合物是胶乳。

[0051] 在一个实施方式中，该物体包含选自磷灰石和羟基磷灰石中的至少一种。

[0052] 必须注意，金属颗粒基本上是均一组成的，即，它们在整个颗粒中具有基本上相同的金属组成。例如，包含钯和金的金属颗粒是金属的合金。

[0053] 在一个实施方式中，金属颗粒的量在0.01-4μg/cm^{2}的范围内。

[0054] 在一个实施方式中，以重量计，所述金属颗粒的量是所述层中银量的10％-30％。将金属颗粒的量计算为特定区域中颗粒的重量，将银的量计算为相同面积中银的重量，然后计算该关系。重量计算是针对应用物体上的特定区域进行的。

[0055] 在一个实施方式中，金属颗粒是分开的颗粒，彼此不接触。

[0056] 在一个实施方式中，金属颗粒中钯与非钯金属的比例为约0.01:99.99至约99.99:0.01。在一个实施方式中，金属颗粒中钯与非钯金属的比例为约0.5:99.5至约99.8:0.2。在一个实施方式中，金属颗粒中钯与非钯金属的比例为约2:98至约95:5。该颗粒必须始终包含钯。除了钯外，还存在至少一种其他金属。本发明中使用的金属颗粒中钯与其他金属的比例为约0.01:99.99至约99.99:0.01。在一个实施方式中使用约0.5:99.5至约99.8:0.2的比例。在一个实施方式中，该比例为约2:98至约95:5。在另一个实施方式中，该比例在5:95至95:5的范围内。在另一个实施方式中，该比例为约10:90至约90:10。本领域技术人员意识到比例也可以处于其他范围中。该比例的其他范围的例子包括但不限于:0.01:99.99至0.05:99.95、0.05:99.95至0.1:99.9、0.1:99.9至0.5:99.5、0.5:99.5至1:99、1:99至2:98、2:98至4:96、4:96至6:94、6:94至8:92、8:92至10:90、10:90至20:80、20:80至30:70、30:70至40:60、40:60至50:50、50:50至60:40,60:40至70:30、70:30至80:20、80:20至90:10、90:10至92:8、92:8至94:6、94:6至96:4、96:4至98:2、98:2至99:1、99:1至99.5:0.5、99.5:0.5至99.9:0.1至99.95:0.05、99.95:0.05至99.99:0.01。

[0057] 在一个实施方式中，除了钯外，金属颗粒还包含金。

[0058] 在一个实施方式中，除了钯外，金属颗粒还包含铌。在一个实施方式中，除了钯外，金属颗粒还包含钕，其中，钕的存在量相当于0.002-0.5μg/cm^2。在一个实施方式中，金属颗粒仅由钯和钕组成。在一个实施方式中，金属颗粒包含钯、金和钕。在一个实施方式中，除了钯外，金属颗粒还包含金，使得以重量计钯和金之间的比例在0.8-1.2的范围内。已经证明，当金属颗粒包含钯和钕时，如果表面暴露于来自人或动物的血液，则表面涂层特别适于防止血液凝固。在一个实施方式中，金和钯之间的重量比在0.8-1.2的范围内，即大约相等的重量份用于抵消血液凝固。在另一个实施方式中，仅向颗粒中添加相对较少添加量的钕以促进血栓形成的减少，例如0.02至0.5μg/cm^2。血液凝固是指血液凝固并形成凝胶时的复杂

过程。它包括但不限于纤维蛋白原的形成。

[0059] 在一个实施方式中，除了钯外，金属颗粒还包含铑。如果减少物质泄露比抗微生物性质更重要，则可以选择铑和钯一起使用，因为铑具有很好的防止物质泄漏的效果，但是在一些情况下涂层的抗微生物效果略低。在其他情况下，抗微生物效果也不低。在金属的情况下，物质泄漏的减少通常与腐蚀的减少相同。对于金属，离子从金属或合金中泄漏出来意味着腐蚀。因此，在一个实施方式中，涂覆物体是金属或金属合金，并且该涂层包含银以及另外的包含钯和铑的颗粒。在一个实施方式中，颗粒仅由钯和铑组成。在一个实施方式中，铑的量对应于0.05-2μg/cm^2。

[0060] 在一个实施方式中，金属颗粒的尺寸在10-10000 Å的范围内。在一个实施方式中，金属颗粒的尺寸在100-600 Å的范围内。本领域技术人员意识到粒度可以在约10至约10000Å的不同范围内。这样范围的例子包括但不限于

10-8000Å、10-6000Å、10-4000Å、10-2000Å、10-1000Å、10-100Å、100-10000Å、1000-10000Å、2000-10000Å、4000-10000Å、6000-10000Å、8000-10000Å、100-1000Å、1000-2000Å、2000-4000Å、4000-6000Å、6000-8000Å、1000-5000Å和5000-8000Å。

[0061] 在一个实施方式中，所述物体是选自由导管、手套、植入物、起搏器、支架、牙科植入物、破裂网、外科手术仪器、血袋、人造心脏瓣膜、中央静脉导管、外周静脉导管、血管端口、血液透析设备、腹膜透析设备、血浆置换装置、吸入药物递送装置、血管移植物、心脏辅助装置、伤口敷料、间歇性导管、ECG电极、外周支架、骨替代植入物、骨科植入物、骨科装置、组织替代植入物、人工晶状体、缝合线、针、药物递送装置、气管内管、分流器、引流管、抽吸装置、助听装置、尿道医疗装置、人造血管组成的组中的至少一种。包含根据本发明的基材的物体的例子包括但不限于医疗装置、医疗仪器、一次性用品、医疗一次性用品。包含根据本发明涂层的基材的物体的其他例子包括但不限于隐形眼镜，起搏器，起搏器电极、支架(裸金属和药物洗脱)、牙科植入物、破裂网、破裂网筛(rupture mesh)、血液离心机设备(与血液接触)、外科手术仪器、手套、血袋、人造心脏瓣膜、中央静脉导管、外周静脉导管、血管端口、血液透析设备、腹膜透析设备、血浆置换装置、吸入药物递送装置、血管移植物、动脉移植物、心脏辅助装置、伤口敷料、间歇性导管、ECG电极、外周支架、骨替代植入物、骨科植入物、骨科装置(螺钉、销钉、钉书钉、缝合锚钉等)、组织替代植入物、人工晶状体、缝合线、针、药物递送装置、气管内管、分流器、引流管、抽吸装置、助听器装置、尿道医疗装置、人造血管。

[0062] 在一个实施方式中，金属颗粒的量为约0.01至约4μg/cm^2。在另一个实施方式中，金属颗粒的量为约0.01至约1μg/cm^2。约0.001至约8μg/cm^2范围内的例子包括但不限于0.001-6、0.001-4、0.001-2、0.001-1、0.001-0.5、0.001-0.25、0.001-0.15、0.15-8、0.25-8、0.5-8、1-8、2-8、4-8、6-8、0.15-0.25、0.25-0.5、0.5-1、1-2、2-4、4-6、1-3和3-6μg/cm^2。

[0063] 涂层应至少部分地应用在某种物体上以便使用。

[0064] 第一层也仅称为“层”。在一个实施方式中，将银作为第一层以补丁施加在物体上，即不覆盖物体的整个表面并使未涂覆表面的一些部分暴露的层。在一个实施方式中，将银

应用为完全覆盖的涂层。在一个实施方式中，银的应用量在0.05-12μg/cm^{2}的范围内。银的量也可以在其他范围内，只要其量在0.05-12μg/cm^{2}的范围内即可。此类其他范围的例子包括但不限于0.05-10、0.05-8、0.05-6、0.05-4、0.05-2、0.05-1、0.05-0.5、0.05-0.25、0.05-0.15、0.15-12、0.25-12、0.5-12、1-12、2-12、4-12、6-12、8-12、10-12、0.15-0.25、0.25-0.5、0.5-1、1-2、2-4、4-6、6-8、8-10、1-5和5-10μg/cm^2。在一个实施方式中，应用银的层被应用为使得其是均匀的，基本上在表面上没有聚集物或簇。在替代实施方式中，应用银的层不均匀并且没有完全覆盖所涂覆的物体。如果银层均一且均匀，可以将以g/cm^{2}为单位的应用量转换为以Å为单位的厚度。在本发明的一个实施方式中，银是一层可商购的基本上纯的银，其不排除少量杂质的可能性。

[0065] 在第二方面中，提供了一种用于减少物质从物体泄漏到周围环境中的方法，所述物体涂覆有至少部分地施加在物体上的涂层，所述涂层包含至少部分覆盖的含银层，所述物体任选地包含没有所述层的区域，所述涂层包含施加在所述层上和任选地没有所述层的区域上的金属颗粒，所述金属颗粒包含钯和选自由金、钌、铑、锇、铱、铌、钕和铂组成的组中的至少一种金属，并且其中，所述金属颗粒的量在0.01-8μg/cm^{2}的范围内。第一方面的实施方式也适用于第二方面。

[0066] 在第三方面中，提供了用于预防、缓解和治疗至少部分由物体泄漏引起的症状中的至少一种的表面涂层的应用，所述涂层至少部分地施加在物体上，所述涂层包含至少部分覆盖的含银层，所述物体任选地包含没有所述层的区域，所述涂层包含施加在所述层上和任选地没有所述层的区域上的金属颗粒，所述金属颗粒包含钯和选自由金、钌、铑、锇、铱、铌、钕和铂组成的组中的至少一种金属，并且其中，所述金属颗粒的量在0.01-8μg/cm^{2}的范围内。

[0067] 在第四方面中，提供了一种用于预防、缓解和治疗至少部分由物体泄漏引起的症状中的至少一种的表面涂层，所述涂层至少部分地施加在物体上，所述涂层包含至少部分覆盖的含银层，所述物体任选地包含没有所述层的区域，所述涂层包含施加在所述层上和任选地没有所述层的区域上的金属颗粒，所述金属颗粒包含钯和选自由金、钌、铑、锇、铱、铌、钕和铂组成的组中的至少一种金属，并且其中，所述金属颗粒的量在0.01-8μg/cm^{2}的范围内。

[0068] 在第五方面中，提供了用于涂覆表面以减少物质从物体泄漏到周围环境中的表面涂层的应用，所述涂层至少部分地施加在物体上，所述涂层包含至少部分覆盖的含银层，所述物体任选地包含没有所述层的区域，所述涂层包含施加在所述层上和任选地没有所述层的区域上的金属颗粒，所述金属颗粒包含钯和选自由金、钌、铑、锇、铱、铌、钕和铂组成的组中的至少一种金属，并且其中，所述金属颗粒的量在0.01-8μg/cm^{2}的范围内。

[0069] 在第六方面中，提供了一种用于减少人或动物血液中由物体引起的血液凝固的方法，所述物体涂覆有至少部分地施加在物体上的涂层，所述涂层包含至少部分覆盖的含银层，所述物体任选地包含没有所述层的区域，所述涂层包含施加在所述层上和任选地没有所述层的区域上的金属颗粒，所述金属颗粒包含钯、钕和任选地选自由金、钌、铑、锇、铱、铌和铂组成的组中的至少一种金属，并且其中，所述金属颗粒的量在0.01-8μg/cm^{2}的范围内。本说明书中的所有实施方式可以与该方面结合。钕的添加具有改善减少血液凝固效果的优点。

[0070] 在第七方面中，提供了一种用于减少物体上微生物生长的方法，所述物体涂覆有至少部分地施加在物体上的涂层，所述涂层包含至少部分覆盖的含银层，所述物体任选地包含没有所述层的区域，所述涂层包含施加在所述层上和任选地没有所述层的区域上的金属颗粒，所述金属颗粒包含钯、钕和任选地选自由金、钌、铑、锇、铱、铌和铂组成的组中的至少一种金属，并且其中，所述金属颗粒的量在0.01-8μg/cm^2的范围内。本说明书中的所有实施方式可以与该方面结合。钕的添加具有改善减少血液凝固效果的优点。

[0071] 在第八方面中，提供了用于减少人或动物血液中由物体引起的血液凝固的表面涂层的应用，所述涂层至少部分地施加在物体上，所述涂层包含至少部分覆盖的含银层，所述物体任选地包含没有所述层的区域，所述涂层包含施加在所述层上和任选地没有所述层的区域上的金属颗粒，所述金属颗粒包含钯和钕以及任选地选自由金、钌、铑、锇、铱、铌和铂组成的组中的至少一种金属，并且其中，所述金属颗粒的量在0.01-8μg/cm^2的范围内。本说明书中的所有实施方式可以与该方面结合。钕的添加具有改善减少血液凝固效果的优点。

[0072] 在第九方面中，提供了用于减少物体上微生物生长的表面涂层的应用，所述涂层至少部分地施加在物体上，所述涂层包含至少部分覆盖的含银层，所述物体任选地包含没有所述层的区域，所述涂层包含施加在所述层上和任选地没有所述层的区域上的金属颗粒，所述金属颗粒包含钯和钕以及任选地选自由金、钌、铑、锇、铱、铌和铂组成的组中的至少一种金属，并且其中，所述金属颗粒的量在0.01-8μg/cm^2的范围内。本说明书中的所有实施方式可以与该方面结合。除了减少血液凝固，钕的添加还具有改善微生物生长减少的优点。

[0073] 在第十方面中，提供了一种至少部分涂覆有表面涂层的物体，所述涂层包含至少部分覆盖的含银层，所述物体任选地包含没有所述层的区域，所述涂层包含施加在所述层上和任选地没有所述层的区域上的金属颗粒，所述金属颗粒包含钯和钕以及任选地选自由金、钌、铑、锇、铱、铌和铂组成的组中的至少一种金属，并且其中，所述金属颗粒的量在0.01-8μg/cm^2的范围内。本说明书中的所有实施方式可以与该方面结合。钕的添加具有许多有益的效果，例如改善微生物生长的减少和减少血液凝固。

[0074] 因此，该表面涂层可以用于减少微生物在物体上的生长，该表面涂层同时是生物相容的，并且对人和动物是组织友好的。

[0075] 本发明是对例如美国专利5,320,908中定义的材料的改进/衍生。区别包括但不限于美国专利5,320,908中的银层被含一种或多种铂族金属或金的层覆盖。在本发明中，在含银的层上存在替代颗粒。与US 5,320,908中的层中的金属相比，颗粒中的金属也不同。此外，在本发明中提供了不同的应用。总而言之，它是对US 5,320,908中所述的材料的改进。

[0076] 在一个实施方式中，使用从包含金属盐的溶液中对金属进行选自由化学气相沉积、溅射和沉积组成的组中的方法来实现银涂覆。在一个实施方式中，基本上没有簇或聚集物的均匀层是沉积的结果。在替代实施方式中，银以不均匀的方式被涂覆，使得物体可能不会被完全涂覆。考虑到预期的应该和要涂覆的物体，进行沉积以使该层对基材具有足够好的粘附性。在一个实施方式中，银以类似补丁的方式涂覆，使物体的一部分覆盖银补丁，而物体的其他部分未被涂覆。

[0077] 金属颗粒的应用量以μg/cm^2表示，必须意识到金属颗粒不形成覆盖层，而是分布在银层上的颗粒或簇。在一个实施方式中，金属颗粒是在表面上均匀分布的颗粒。在一个实

施方式中，金属颗粒被间隔开使得它们彼此不接触。在这样的实施方式中，金属颗粒仅与它们被应用在其上的表面接触。

[0078] 不希望受任何特定科学理论的束缚，本发明人相信，存在几种有助于涂层效果的作用机制，即，涂层是抗微生物的、生物相容的，并且同时减少来自物体涂层下的物质泄漏，并且至少在一些实施方式中进一步减少血液凝固。

[0079] • 在微观尺度上，例如由于分散的颗粒，表面形貌表现出一定的粗糙度。该表面粗糙度可以有助于表面的性质，特别是与其他效果结合。

[0080] • 涂覆物体表面显示负电荷，这可能有助于排斥带负电荷的细菌。大多数细菌带负电荷。Zeta电势测量已经表明在人体常见条件下PBS中的表面负电荷。

[0081] • 来自具有不同电化学势的不同金属的电流效应会与周围的体液或其他离子水溶液作为电解质产生电流。电流效应也可能起作用，不仅是由于离子的释放。电流效应将导致非常有限的释放或银离子，但是释放的银离子的量是如此之低，以至于仅凭其不能解释涂层的抗菌效果。其他因素也必须有助于这种效果。本发明的一个优点是将银离子的释放保持在最小。

[0082] • 已知银和钯均能够充当各种反应的催化剂。本发明人推测银和/或钯有可能充当促进例如产生抗微生物性质的反应的催化剂，尽管尚未通过实验验证。

[0083] 涂层的技术效果很可能是由于几种机制的结合，其中可能包括上述机制。

[0084] 包括银离子的金属离子的释放非常低，以至于它本身没有任何显著的抗微生物效果。抗微生物效果不能仅归因于有毒物质的释放，例如银离子，因为释放的离子水平不能具有任何显著的抗微生物效果。因此，本发明人相信抗微生物性能是由于包括上述效果的几种机制的组合。细菌粘附和定植被表面涂层所抑制，这产生了抗微生物效果。

[0085] 关于减少物质泄漏的机制，尚未完全理解详细的机制，但是从实施例14可以得出结论，含银的层上的金属颗粒起着重要的作用。

[0086] 现在描述用于制备涂层的本发明的一个实施方式。在一个实施方式中，该方法包括以下步骤：

[0087] 1.预处理(任选)

[0088] 2.冲洗(任选)

[0089] 3.活化(任选)

[0090] 4.银的沉积

[0091] 5.冲洗(任选)

[0092] 6.金属颗粒的沉积

[0093] 7.冲洗(任选)

[0094] 8.干燥(任选)

[0095] 可以在含有0.0005至30g/l亚锡离子的亚锡盐的水溶液中进行预处理和活化。pH值为1至4，并通过盐酸和/或硫酸调节。室温下的处理时间为2-60分钟。预处理后，表面用去离子水冲洗，但不干燥。

[0096] 除了上述预处理外，或者代替上述预处理，可以在亚锡盐中活化之前进行另外的预处理。在一个实施方式中，这种另外的预处理选自由在碱性溶液中处理后在酸性溶液中中和、在NaOH溶液中处理后在HCl中中和、加热至低于90℃时在碱性溶液中处理、在醇中处

理和在异丙醇中处理组成的组。

[0097] 已知一些聚合物物体通常难以涂覆，例如聚四氟乙烯(PTFE)。对于包含例如聚四氟乙烯(PTFE)、聚醚醚酮(PEEK)、聚丙烯和羟基磷灰石的此类难以处理的物体，可以使用替代的预处理来改善对物体的粘附性。在一个实施方式中，在涂覆之前进行预处理。将基于脂族多异氰酸酯的增塑剂溶解在溶剂中。合适的溶剂包括但不限于乙酸正丁酯、异丙醇和二甲苯。将溶解的增塑剂应用到要涂覆的物体上，然后干燥。在一个实施方式中，调整增塑剂的浓度以使得增塑剂的干燥层仅有几个分子厚。对于这样的薄涂层，物体的大多数物理性质没有本质的变化。表面已经固化后，即可进行涂覆。通过使用这种预处理，包含聚四氟乙烯(PTFE)、带有碳复合填料的聚醚醚酮(PEEK)、基于聚丙烯的非织造材料和羟基磷灰石的难处理物体可以获得良好的粘附性。在一个实施方式中，在预处理后，将物体在去离子水中冲洗。

[0098] 将活化/预处理和冲洗的基材转移到沉积溶液中。该沉积溶液具有不小于8的pH值。它包括银盐。在本发明的一个实施方式中，该盐是硝酸银($AgNO_3$)。使用的金属盐的有效量不超过每升约0.10克，在一个实施方式中，使用每升约0.015克。如果金属含量高于每升约0.10克，则元素金属可能以不期望的方式在溶液中或在容器壁上形成。如果金属含量低于有效量，则金属不足以在期望的时间内形成层。

[0099] 沉积溶液的第二组分是还原剂，其将含金属的盐还原成元素金属。还原剂必须以足以完成化学还原的量存在。可接受的还原剂包括但不限于甲醛、硫酸肼、氢氧化肼和次磷酸。在本发明的一个实施方式中，其以每升溶液约0.001毫升的量存在。还原剂浓度过高会导致金属在整个溶液中以及在容器壁上沉积，而浓度过低会导致金属在基材上的形成不足。根据该描述，本领域技术人员可以通过常规实验确定所需量的还原剂。

[0100] 沉积溶液的另一种组分是沉积控制剂，其存在量足以减慢沉积反应，以防止还原的金属直接以细金属粉末的形式从溶液中沉淀，或沉淀在容器壁上。可操作的沉积控制剂包括但不限于转化糖(inverted sugar)(也称为invertose)、琥珀酸、柠檬酸钠、乙酸钠、氢氧化钠、氢氧化钾、酒石酸钠、酒石酸钾和氨。在一个实施方式中，沉积控制剂的存在量为每升溶液约0.05克。如果存在量太少，则可能会出现太大的金属簇沉淀。如果存在量太多，则含金属的盐可能变得太稳定而无法在目标基材上进行所需的沉淀。

[0101] 根据基材材料、所需膜的厚度、沉积条件和溶液中金属的浓度，根据需要调节还原剂和沉积控制剂的浓度以获得所需结果。例如，对于薄膜，金属盐的浓度将相对较低，还原剂和沉积控制剂的浓度也将相对较低。根据该描述，本领域技术人员可以通过常规实验确定所需量的沉积控制剂。

[0102] 在一个实施方式中，在制备沉积溶液中，溶液的每种组分分别溶解在去离子水中。然后将各种预溶液混合，并在必要时以正确的量进行稀释而达到上述浓度。

[0103] 金属盐和还原剂的组合允许金属以合适的状态从盐中还原，以沉积在基材表面上。该方法特别有利于实现完整的金属膜与基材表面的良好粘附性。在几乎所有应用中，良好的粘附性都很重要。

[0104] 通过任何适当的步骤将基材表面暴露于沉积溶液。在一个实施方式中浸入溶液中，但是可以通过任何方便的技术(例如喷涂或刷涂)来应用溶液。在一个实施方式中，金属膜以可以由金属盐的浓度控制的速率从溶液中均匀沉积。如果需要薄膜，则沉积温度保持

足够低，使得可控地缓慢沉积。在另一个实施方式中，银沉积不均匀，包括银颗粒和银片的沉积。

[0105] 在本发明中也可以应用其他应用银层充当供电子表面的方法。制造银表面的其他方式是化学气相沉积和溅射。

[0106] 制造方法的下一步是沉积金属颗粒。

[0107] 在一个实施方式中，金属的胶体悬浮液用于获得在表面上包含钯和至少另一种金属的颗粒。所述颗粒包含金属的混合物，使得达到所需的组成，即所述颗粒包含所需的金属组成的合金。金属颗粒由所需颗粒的悬浮液沉积而成。根据优选值调节悬浮液中金属颗粒的组成。将具有银表面的物体浸入金属颗粒的悬浮液中约几秒钟至约几分钟或更长时间。

[0108] 可以多种方式制造金属颗粒的悬浮液。在一个实施方式中，金属颗粒的悬浮液由金属盐的水溶液制成，该金属盐在一定条件下被还原以便形成所需尺寸的金属颗粒。将合适量的金属盐、还原剂和稳定剂混合可达到这个目的。当制备颗粒悬浮液时，可以使用与上述相同的还原剂和稳定剂。根据该描述，本领域技术人员可以通过常规实验确定所需量的还原剂和稳定剂以获得所需的粒度。在替代实施方式中，使用了可商购的金属颗粒的胶体悬浮液。所需组成的金属颗粒用于制备悬浮液。

[0109] 在一个实施方式中，通过用去离子水稀释可商购的浓缩的金属颗粒胶体溶液来制得金属颗粒的悬浮液，所述浓缩的金属颗粒胶体溶液包含钯和选自由金、钌、铑、锇、铱和铂组成的组中的至少一种金属。用悬浮液处理基材约几秒钟至约几分钟或更长时间。处理后，将基材在溶剂或水(如去离水)中冲洗，然后在室温下静置干燥。

[0110] 可以调节粒度、颗粒的组成和颗粒的量以改变涂覆涂层的物体的表面性质。

[0111] 除非另有明确说明，否则所有百分比和比例均以重量计。

[0112] 以下描述了根据本发明的涂层的许多特定应用。

[0113] 隐形眼镜

[0114] 隐形眼镜通常由具有大量水分的聚合材料制成。避免微生物在隐形眼镜上生长至关重要。通过使用上面概述的方法，可以涂覆隐形眼镜以防止或减少微生物的生长。涂覆的隐形眼镜也将是生物相容的，这是期望的。此外，在使用期间减少来自隐形眼镜的任何物质是期望的性质。可以根据本发明涂覆聚合物材料。根据本发明的涂层可以被应用到聚合物材料上的事实表明该涂层也可以被应用到聚合物材料的隐形眼镜上。

[0115] 起搏器和起搏器电极

[0116] 要插入人体的起搏器必须是生物相容的。同时，如果它们防止微生物生长，则是期望的。此外，起搏器应将各种物质尽可能少地泄漏到周围组织中。涂覆有本发明涂层的起搏器或起搏器电极具有那些所需的性质。根据本发明，可以成功地涂覆由金属或任何其他材料制成的起搏器或起搏器电极。

[0117] 支架(裸金属和药物洗脱)

[0118] 要插入人体的支架应该优选是生物相容的。同时，如果它们防止微生物生长，则是期望的。支架引起的进一步血液凝固应尽可能低。也应使任何材料从支架的泄漏最小化。涂覆有本发明涂层的支架具有那些所需的性质。支架可以由金属或合金制成，并且可以成功地用根据本发明的涂层涂覆。

[0119] 牙科植入物

[0120] 牙科植入物有利地是生物相容的和抗微生物的。此外，应使任何物质向人体的泄漏最小化。牙科植入物可以由钛或任何其他材料制成。根据本发明涂覆的牙科植入物既是生物相容的又是抗微生物的，并且它进一步减少了泄露。

[0121] 破裂网、网筛

[0122] 可以涂覆用于网和网筛的材料。这样的网和网筛将既是抗微生物的又是生物相容的，这在许多应用中是一个优点，同时减少了物质向周围环境中的泄漏。

[0123] 血液离心设备(与血液接触)

[0124] 在旨在与血液接触的设备中，期望根据本发明的涂层的生物相容性和抗微生物性。此外，减少物质泄漏也是一个优点。减少血液凝固也是一个优点。与血液接触的材料可以从多种材料中选择。包含根据本发明涂覆的基材的血液离心设备具有改进的关于生物相容性和抗微生物性以及关于血液凝固和物质泄漏的性质。

[0125] 外科手术仪器

[0126] 非常期望外科手术仪器表现出抗微生物性。可以涂覆通常用于外科手术仪器的材料，例如不锈钢和钛。通过使用根据本发明的涂层，获得了所需的抗微生物性。此外，涂层也是生物相容的。此外，对于外科手术仪器，还期望减少物质的泄漏。

[0127] 手套

[0128] 通常期望用于各种目的的手套表现出抗微生物性。此外，对于某些应用，期望同时是组织友好的和生物相容的手套。通过用根据本发明的涂层涂覆手套，可以实现上述所需的性质，同时减少了物质从手套中的泄漏。根据本发明，可以涂覆聚合物材料，具有优异的结果。特别是，可以涂覆胶乳手套以降低过敏反应的风险。

[0129] 血袋

[0130] 在旨在与血液接触的血袋中，期望根据本发明的涂层的生物相容性和抗微生物性。期望减少血液凝固和减少物质泄漏到血液中。血袋的材料通常是聚合物材料。根据本发明，可以涂覆聚合物材料，具有优异的结果，并且上面给出了几种聚合物材料的例子。

[0131] 人造心脏瓣膜

[0132] 对于人造心脏瓣膜，非常期望根据本发明涂层的抗微生物性和生物相容性以及物质泄漏减少和血液凝固减少。该涂层可以成功地被应用到可能构成人造心脏瓣膜的聚合物材料和金属上。上面提到的例子表明该涂层既可以被应用到聚合物材料上也可以被应用到金属以及合金上。

[0133] 中央静脉导管

[0134] 对于插入到体内的导管(如中央静脉导管)，非常期望具有抗微生物性以及物质泄漏的减少和有时血液凝固的减少。此外，要插入到人体的物体也应是生物相容的和组织友好的。根据本发明的涂层满足要求并且具有导管的优异性质。用于导管的材料可以成功地用根据本发明的涂层涂覆。

[0135] 外周静脉导管

[0136] 关于抗微生物性和生物相容性，对外周静脉导管和中央静脉导管的要求是相似的。因此，根据本发明的涂层对于外周静脉导管也是优异的。

[0137] 血管端口

[0138] 关于血管端口，存在感染风险，并且此类血管端口应是生物相容的。此外，期望减

少物质的泄漏，减少血液凝固。因此，根据本发明的涂层对于血管端口是优异的，使得它们变得是抗微生物的和生物相容的。用于血管端口的材料可以成功地用根据本发明的涂层涂覆。

[0139] 血液透析设备

[0140] 对于血液透析设备，抗微生物和生物相容性以及血液凝固的减少和物质泄漏的减少是重要的，因此，使根据本发明的涂层非常合适。

[0141] 腹膜透析设备

[0142] 对于腹膜透析设备，根据本发明涂层的抗微生物和生物相容性以及物质泄漏的减少非常有用。将根据本发明的涂层应用于这种设备的部件是合适的。

[0143] 血浆置换装置

[0144] 对于血浆置换装置，包括为此目的而植入的导管，根据本发明的涂层是合适的，因为其具有抗微生物性和生物相容性以及血液凝固的减少和物质泄漏的减少。在此上下文中所用的材料可以根据本发明成功地涂覆。

[0145] 吸入药物递送装置

[0146] 吸入药物递送装置有利地表现出抗微生物性，这是通过用根据本发明的涂层涂覆装置的合适部件来实现的。涂层的生物相容性和物质泄漏的减少也是一个优点。

[0147] 血管移植物(例如动脉移植物)

[0148] 血管移植物受益于抗微生物性和生物相容性，这是通过根据本发明的涂层来实现的。减少物质泄漏和减少血液凝固也是一个优点。制成移植物的材料适用于根据本发明的涂层。

[0149] 心脏辅助装置

[0150] 植入体内的心脏辅助装置应是生物相容的和抗微生物的。减少物质泄漏和减少血液凝固也是一个优点。这是通过使用根据本发明的涂层来实现的。使用本发明成功地涂覆了用于这种装置的材料。

[0151] 伤口敷料

[0152] 伤口敷料优选是抗微生物的和生物相容的。减少物质泄漏和减少血液凝固也是一个优点。这使它们成为用于根据本发明的涂层的优异物体。根据本发明成功地涂覆了用于伤口敷料的聚合物和纤维材料。

[0153] 间歇性导管

[0154] 间歇性导管以及其他导管应优选是抗微生物的以避免感染问题，此外，它们也应是生物相容的。减少物质泄漏和减少血液凝固也是一个优点。根据本发明的涂层对于导管是优异的，因为它是抗微生物的和生物相容的。用于导管的材料可以根据本发明成功地涂覆。

[0155] ECG电极

[0156] ECG电极应优选是抗微生物的和生物相容的。减少物质泄漏和减少血液凝固也是一个优点。根据本发明涂覆的ECG电极是抗微生物的和生物相容的。

[0157] 外周支架

[0158] 外周支架的期望性质与上述支架的性质相似。因此，外周支架也可以根据本发明成功地涂覆。

[0159] 骨替代植入物

[0160] 不同种植入物(如骨替代植入物)优选是抗微生物的和生物相容的。减少物质泄漏和减少血液凝固也是一个优点。这是通过根据本发明的涂层来实现的。

[0161] 骨科植入物

[0162] 骨科植入物非常适合根据本发明涂覆以使其是抗微生物的和生物相容的。减少物质泄漏和减少血液凝固也是一个优点。骨科植入物的例子包括但不限于髋置换、全髋置换、陶瓷髋置换、髋关节置换、膝置换、全膝置换和膝关节置换。

[0163] 骨科装置(螺钉、销钉、钉书钉、缝合锚钉等)

[0164] 各种骨科装置(如螺钉、销钉、钉书钉、缝合锚钉)优选是抗微生物的和生物相容性的。减少物质泄漏和减少血液凝固也是一个优点。这种装置由材料制成,其可以根据本发明成功地涂覆。骨科装置受益于根据本发明的涂层。骨科装置的一个例子是根据实施例13中所述的程序涂覆的钛螺钉。

[0165] 组织替代植入物

[0166] 不同种植入物(如组织替代植入物)有利地是抗微生物的和生物相容的。减少物质泄漏和减少血液凝固也是一个优点。这是通过在组织替代植入物上的根据本发明的涂层来实现的。

[0167] 人工晶状体

[0168] 对于人工晶状体,如果它们是抗微生物的和生物相容的,则将是一个优点。减少物质泄漏也是一个优点。这是通过根据本发明的涂层来实现的。根据本发明,可以成功地涂覆由聚合物材料和其他材料制成的人工晶状体。

[0169] 缝合线

[0170] 缝合线是抗微生物的和生物相容的,它是一个很大的优点。减少物质泄漏和减少血液凝固也是一个优点。因此,缝合线适用于根据本发明的涂层。

[0171] 针

[0172] 根据本发明,可以成功地涂覆应抗微生物的和/或生物相容的针以提供所需的抗微生物性和生物相容性。减少物质泄漏和减少血液凝固也是一个优点。

[0173] 药物递送装置

[0174] 根据本发明的优点,涂覆药物递送装置,该药物递送装置应被制成抗微生物的和/或生物相容的并且减少了不期望的物质向周围环境中的泄漏。

[0175] 气管内管

[0176] 气管内管优选是抗微生物的和生物相容的。用于制造气管内管的聚合物材料适用于根据本发明的涂层。因此,根据本发明,可以成功地涂覆气管内管以提供所需的抗微生物性和生物相容性。

[0177] 分流器

[0178] 对于各种分流器,非常期望它们表现出抗微生物性并且它们是生物相容的。减少物质泄漏和减少血液凝固也是一个优点。根据本发明,可以成功地涂覆用于分流器的材料,因此,分流器将获得所需的性质。

[0179] 引流管

[0180] 引流管优选是抗微生物的和生物相容的。减少物质泄漏和减少血液凝固也是一个

优点。由于根据本发明可以成功地将涂层应用到用于制备引流管的材料上,因此,非常适合将根据本发明的涂层应用到引流管上。

[0181] 抽吸装置

[0182] 抽吸装置应是抗微生物的和生物相容的。减少物质泄漏和减少血液凝固也是一个优点。由于根据本发明可以成功地将涂层应用到用于制备抽吸装置的材料上,因此,非常期望将根据本发明的涂层应用到抽吸装置上。

[0183] 助听器装置

[0184] 助听器装置优选是抗微生物的和生物相容的。减少物质泄漏也是一个优点。根据本发明,可以成功地涂覆用于制备助听器装置的材料。助听器装置非常适合于根据本发明进行涂覆。

[0185] 尿道医疗装置

[0186] 尿道医疗装置(如导管、尿道支架和耻骨上支架)适合于根据本发明进行涂覆。

[0187] 人造血管

[0188] 人造血管适合于根据本发明进行涂覆。

[0189] 通过阅读说明书和实施例,本发明的其他特征及其相关的优点对于本领域技术人员将是显而易见的。应当理解的是,只要不明显矛盾,所公开的实施方式可以与所有其他实施方式自由地组合。

[0190] 应当理解的是,本发明不限于在此示出的具体实施方式。提供以下实施例用于说明性目的,并且无意于限制本发明的范围,因为本发明的范围仅由所附权利要求及其等同物限制。

[0191] 实施例

[0192] 实施例1

[0193] 防止胶乳Foley导管泄漏过敏原。

[0194] 为了比较,提供了相同类型和胶乳材料的涂覆的和未涂覆的Foley导管。另外,提供了由胶乳制成的而没有任何蛋白质的不同类型的Foley导管,以作为参考。

[0195] 用以下方法涂覆要涂覆的Foley胶乳导管:根据以下方法,将一层银沉积在Foley导管上作为基材。首先,在去离子水中清洗并冲洗Foley导管。通过浸入氯化亚锡水溶液中活化Foley导管的表面,然后在去离水中冲洗。然后通过将其浸入含银离子的3种沉积溶液中,在Foley导管的表面镀上一层银。这样产生的银表面中的应用量为0.9μg/cm^2。由60重量%钯和40重量%金组成的颗粒随后通过浸入含金/钯金属颗粒的稀悬浮液中沉积在第一银表面上。用还原剂还原金盐和钯盐,并用稳定剂稳定悬浮液,来制得金属颗粒的悬浮液,从而获得含金和钯的金属颗粒。每个颗粒都包含金和钯。随后将基材在去离子水中冲洗并干燥。

[0196] 建立了一种测定从Foley导管中过敏原泄漏的方法。使用可商购的测试套件Latex-T™。该测试套件可检测已知对天然橡胶产品过敏反应响应的胶乳蛋白。该测定存在两个版本,红色和蓝色分别检测胶乳中常见的不同过敏原。

[0197] 从每个待测试的Foley导管中取出一块4.5cm的导管。将每个待测试的块切成更小的块,并与测试试剂盒提供的缓冲溶液一起加入到瓶中。将每个瓶摇动2分钟。在缓冲液之后,将3滴缓冲溶液加入到测定装置的样品孔中。20分钟后读取结果,在向测定装置中加入

缓冲溶液20分钟后对测定装置拍照。照片示于图3a-3c中，证实了对照线出现在所有测定装置中，证实测定已经正常运行。

[0198] 测试和结果总结于下表中：

[0199]

样品编号	测定类型	样品	结果	图
1:1	红色	不含蛋白质的胶乳导管，未涂覆	阴性，无可见反应	3a
1:2	蓝色	不含蛋白质的胶乳导管，未涂覆	阴性，无可见反应	3a
2:1	红色	含蛋白质的胶乳导管，未涂覆	阳性，可以看到一条线	3b
2:2	蓝色	含蛋白质的胶乳导管，未涂覆	阴性，无可见反应	3b
3:1	红色	含蛋白质的胶乳导管，涂覆	阴性，无可见反应	3c
3:2	蓝色	含蛋白质的胶乳导管，涂覆	阴性，无可见反应	3c

[0200] 测定类型是指Latex-T™测试套件提供的红色或蓝色测定类型。区别在于在不同的测试类型中检测到不同的过敏原。

[0201] 可以看出，未涂覆的胶乳导管在红色测试中得到了阳性结果，图3b中的样品为2:1。相应的相同但具有涂层的样品没有得到阳性结果，图3c中的样品为3:1。因此，可以看出，该涂层减少了胶乳中过敏原的泄漏。根据用于解释Latex-T™测试的参考卡，当红色测试检测到的过敏原浓度增加到约150-300ng/ml以上时，一条线开始出现。在没有涂层的情况下，周围缓冲液中的过敏原浓度高于该阈值，但在具有涂层的情况下，浓度低于该阈值。

[0202] 实施例2

[0203] 钛镍合金中离子的泄漏及其耐蚀性。

[0204] 镍钛合金或镍钛由约相等份数的钛和镍组成。进行研究用于评估与未处理的样品相比根据本发明涂覆的镍钛合金的耐蚀性。在形状为管状以及片状的样品上进行比较。涂层通过以下工艺制成，该工艺提供了由贵金属金、钯和银组成的薄表面层。

[0205] 首先，用去离子水对镍钛(nickel titanium)(镍钛诺(Nitinol))管/片进行清洗然后冲洗。通过浸入氯化亚锡水溶液中活化管/片的表面，然后在去离水中冲洗。然后通过浸入含银离子的3种沉积溶液中，在管/片的表面镀上一层银。这样产生的银表面的应用量为1.6μg/cm^2。由23重量％钯和77重量％金组成的颗粒沉积随后浸入含金/钯金属颗粒的稀悬浮液中沉积在第一银表面上。用还原剂还原金盐和钯盐，并用稳定剂稳定悬浮液，来制得金属颗粒的悬浮液，从而获得含金和钯的金属颗粒。每个颗粒都包含金和钯。随后将管/片在去离子水中冲洗并干燥。

[0206] 测试方法根据ISO 10993-15:2000(金属和合金的降解产物的确认和鉴定)进行。

[0207] 测试溶液是0.9重量％氯化钠的等渗水溶液。

[0208] 测试之前溶液的pH值测量为5.52。将样品浸入由硼硅酸盐玻璃组成的试管中，将测试溶液保持在37℃，并在7、15、30和60天后提取测量样品。还测量了相同的未涂覆的对照样品。

[0209] 分析提取的样品中镍的量。通过知道样品的表面积，可以计算镍的量，因此它对应于样品每平方厘米的释放量。结果如下表所示：

[0210]

时间	未涂覆的镍钛合金管	未涂覆的镍钛合金片	涂覆的镍钛合金管	涂覆的镍钛合金片
7天	0.03	0.04	0.00	0.00
15天	0.06	0.06	0.00	0.00
30天	0.08	0.07	0.00	0.01
60天	0.10	0.08	0.01	0.02

[0211] 从表中可以看出,涂覆的样品中镍的释放较少。

[0212] 实施例3

[0213] 减少在涂覆的镍钛合金上细菌的生长。

[0214] 使用与实施例2相同的方法以相同量的Ag和颗粒中的金属比例涂覆镍钛(Nitinol)。测量未涂覆的对照样品和涂覆样品的金黄色葡萄球菌(S.aureus)的微生物粘附性。

[0215] 对于未涂覆样品,为2560CFU/cm^2,对于涂覆样品,为285CFU/cm^2。减少了约88%。这证实了涂层降低微生物对表面的粘附的能力。

[0216] 实施例4

[0217] 血液在涂覆表面上凝固。

[0218] 使用与实施例2相同的方法以相同量的Ag和颗粒中的金属比例涂覆镍钛(镍钛诺)管。钱德勒环路模型(Chandler loop model)用于评估血液相容性。该测试方法允许测试生物相容性。使样品与新鲜的人血液接触。此后,观察到血液凝固倾向。结果如图4所示。可以看出,涂覆样品显示出低的血栓形成/血液凝固倾向。

[0219] 实施例5

[0220] 血液相容性

[0221] 使用与实施例2相同的方法以相同量的Ag和颗粒中的金属比例涂覆镍钛(Nitinol)管。

[0222] 本研究包括一名被确定为BAC-12的献血者。根据WI-2114钱德勒环路模型进行血液收集和处理。

[0223] 表1:镍钛合金材料在环路中的放置

[0224] 环路编号材料

[0225] 1 未涂覆材料

[0226] 2 涂覆材料

[0227] 3 未涂覆材料

[0228] 4 涂覆材料

[0229] 5 未涂覆材料

[0230] 6 涂覆材料

[0231] 7 环路对照N/A

[0232] 观察蛋白质沉积、凝血和补体参数。根据WI-2114分析凝血和补体参数。在60分钟的温育时间后,从环路上取出材料,并准备用于SEM分析。结果如图5所示。图5中观察到材料

之间的差异。对照材料(左侧)显示出表面上更大量的蛋白质沉积,而涂层覆盖的材料(右侧)几乎没有蛋白质沉积。这种现象与凝血活性和补体参数直接相关,这些参数在下表中得到了证实。

[0233] 表2:凝血结果和补体参数。

[0234]

材料	TAT ng/ml	C3a ng/ml	TCC ng/ml
血液对照	7.8	51	95
未涂覆对照材料	881±691	863±276	397±87
涂覆材料	339±180	982±295	334±49
环路对照	36.1	479	256

[0235] 通过TAT复合物分析获得的结果,对照材料产生的TAT复合物几乎是涂覆材料的两倍。在分析的材料之间未检测到C3a或TCC产生的差异。由血液对照和环路对照获得的值均与以前的观察结果一致。

[0236] 实施例6

[0237] 涂覆金属支架

[0238] 使用与实施例2相同的方法以相同量的Ag和颗粒中的金属比例涂覆EverFlex™金属支架。

[0239] 根据WI-2114钱德勒环路模型进行血液收集和处理。使支架(涂覆和未涂覆对照)与血液接触。

[0240] 在环路中温育后,分析血液中的凝血标记物TAT。测量TAT形成并与未涂覆对照样品进行比较。TAT产生的值如图6所示。

[0241] 还使涂覆和未涂覆支架与猪血液接触,并观察到纤维蛋白沉积。对于未涂覆样品,发现纤维蛋白沉积较高,而在涂覆支架上的纤维蛋白沉积较低,请参见图7。

[0242] 实施例7

[0243] 铑的作用

[0244] 优质不锈钢304在医疗装置工业中用于手术室工作台、人造心脏瓣膜、精密管、危险物质的容器和手术钳等应用。

[0245] 由于钢具有非常好的耐晶间腐蚀性,因此,通常选择优质钢以使其在需要焊接的地方具有良好的可行性。然而,与优质不锈钢316相比,该材料对缝隙腐蚀、点蚀和微动腐蚀的耐受性较弱。(由于合金中的钼含量约为2%,因此具有更高的耐受性)

[0246] 应当注意的是,耐蚀性和镍的泄漏是相关的,因此,镍泄漏的减少与耐蚀性的提高有关。腐蚀意味着镍泄漏。

[0247] 为了评估优质304是否可以提高耐蚀性(和镍泄漏),对纯304,涂覆有Ag、Pd、Au组合的304和用铑代替了金的304样品进行了比较测试。

[0248] 首先,用去离子水对样品清洗并冲洗。通过浸入氯化亚锡水溶液中活化样品的表面,然后在去离水中冲洗。然后通过浸入含银离子的3种沉积溶液中,在样品的表面镀上一层银。这样产生的银表面的应用量为1.5μg/cm^2。由钯和金组成的颗粒随后浸入含金/钯金属颗粒的稀悬浮液中,沉积在第一银表面上。这在表面上得到0.3μg/cm^2 Au和0.5μg/cm^2 Pd的量的颗粒。通过用还原剂还原金盐和钯盐,并用稳定剂稳定悬浮液,来制得金属颗粒的悬浮液,从而获得含金和钯的金属颗粒。每个颗粒都包含金和钯。随后将样品在去离子水中冲

洗并干燥。

[0249] 对于一些样品，金/钯颗粒被铑/钯颗粒代替，而没有金。除了铑代替金并且颗粒中金属的量为0.3μg/cm^2 Au和0.7μg/cm^2 Rh外，该过程相同。

[0250] 在37℃的生理盐溶液(0.9重量％NaCl)中进行一段时间的浸泡测试。在溶液中测定了释放的镍，结果见表1。

[0251] 表1 Ni的量(μg/cm^2)

[0252]

天数	1	3	7	14	28
未经处理的304	0.11	0.19	0.36	0.99	1.63
含Ag/Pd/Au的304	<0.05	0.06	0.11	0.16	0.23
含Ag/Pd/Rh的304	<0.05	<0.05	<0.05	0.07	0.09

[0253] 可以看出，含Ag和Pd/Au颗粒的涂层提高了耐蚀性，但是用铑(Ag和Pd/Rh颗粒)代替金产生了甚至更有效的保护和镍泄漏的预防。

[0254] 使用所谓的Ahearn测试评估细菌(微生物)生长的预防效果，结果显示，与未经处理的样品相比，两种类型的涂覆的304都减少了90-95％。如Ahearn,D.,Grace,D.,Jennings,M.等人Curr Microbiol(2000)41:120中所述进行测试。因此，证实了Rh也保持了抗微生物性。

[0255] 实施例8

[0256] 血液透析导管

[0257] 大多数血液透析导管由聚氨酯组成，并且为了能够应用根据本发明的薄贵金属涂层并实现足够的粘附性，一种方式是在涂覆过程之前蚀刻产品，但是这在某些情况下可能导致不期望的变色。相反，在进行涂覆过程之前，用5重量％的脂族多异氰酸酯的乙醇溶液处理样品并在室温下干燥过夜。脂族多异氰酸酯是增塑剂。

[0258] 在如实施例7中概述的涂覆过程之后，获得了不变色的贵金属组合。首先使用1.1μg/cm^{2}的Ag、0.2μg/cm^{2}的Au和0.2μg/cm^{2}的Pd。在另一个实施例中，还添加了0.1μg/cm^{2}的Nd(钕)。

[0259] 将仅含固化增塑剂的血液透析导管与添加有Ag/Au/Pd涂层的导管以及添加有Nd涂层的导管进行比较，进行了样品的血液相容性测试。

[0260] 为了进行测试，使用了适用于测试生物材料的血栓形成的钱德勒环路系统。该模型是使用来自供体的新鲜血液并在体温下旋转而使血液与测试样品接触的体外模型。作为凝血酶产生的标记物，测量血栓素-III复合物TAT。

[0261] TAT值

[0262] 仅含增塑剂的样品 143

[0263] 含Ag/Au/Pd的样品 46

[0264] 含Ag/Au/Pd/Nd的样品 17

[0265] 三种正常的Ag/Au/Pd组合显示出血栓形成减少，但这通过添加少量Nd而得到改善。

[0266] 贵金属涂层的主要作用是防止细菌生长，这通过使用Ahearn测试来测量，该Ahearn测试能够计算与未涂覆的基材相比细菌生长减少的百分比。如Ahearn,D.,Grace,D.,Jennings,M.等人Curr Microbiol(2000)41:120中所述进行测试。

[0267] 为了证实添加Nd不影响这种效果，进行这种测量，Ag/Au/Pd样品的降低率为95.3％，添加Nd的样品的降低率为95.5％，这显示出基本上相同的效果。

[0268] 实施例9

[0269] 膝和髋植入物

[0270] 名为ASTM F 75的合金用于膝和髋植入物，并且以其铸造形式也用作全髋假体。该合金可以由57-65重量％的钴；27-30重量％的铬；5-7重量％的钼和至多0.5重量％的镍组成。据报道，可能发生生物腐蚀，这可能会引起金属离子的释放。尤其是镍和钴是引起过敏反应的原因。

[0271] 在上述合金的纯基材以及分别涂覆有1.6μg/cm^2的Ag和0.3μg/cm^2的Au和Pd的相同合金上进行了比较测试。如实施例7中那样应用涂层。该测试溶液是用于与血液接触的测试标准溶液，是由8g/l NaCl、2.7g/l KCl、1.42g/l Na_2HPO_4、0.24g/l KH_2PO_4组成的PBS溶液(磷酸盐缓冲盐水)。除其他外，该测试溶液还用于可植入装置的腐蚀测试。

[0272] 将测试样品在37℃下浸入溶液中30天，并在该时间后测量金属离子的释放。将这些值转换成在物体表面上计算的μg/cm^2。

[0273]

	Co	Cr	Ni
未涂覆的样品	0.11	0.05	0.03
涂覆的样品	0.01	0.01	0.00

[0274] 可以看出，涂层防止了大多数金属离子的释放。

[0275] 实施例10

[0276] 牙科植入物

[0277] 牙科植入物通常由纯钛或钛合金制成。为此目的，最常见的用于此目的的钛合金是符合ASTM 5级的，通常被描述为Ti-6Al-4V，这意味着它含有6％的铝和4％的钒。

[0278] 牙科植入物的体内环境非常恶劣，主要是因为唾液的成分产生酸性环境，并且如果释放金属离子，则可能发生免疫应答、炎性应答感染或毒性的问题。在金属与其环境之间的相互作用中形成的腐蚀产物也对生物相容性产生影响。

[0279] 在人造唾液中对上述组成的牙螺钉进行了测试，该人造唾液组成为：对羟基苯甲酸甲酯2.00g/l、羧甲基纤维素钠10.00g/l、KCl 0.625g/l、$MgCl_2 \cdot 6H_2O$ 0.059g/l、$CaCl_2 \cdot 2H_2O$ 0.166g/l、K_2HPO_4 0.804g/l、KH_2PO_4 0.326g/l。用氢氧化钾将pH值调节至6.6。

[0280] 带涂层的螺钉分别含有1.8μg/cm^2的Ag和0.3μg/cm^2的Pd和Au。如实施例7中那样涂覆涂层。使用未涂覆的螺钉进行比较。

[0281] 在37℃下进行测试28天，并以一周的间隔对钛的量进行测量。值以微克/升表示。

[0282]

	7天	14天	28天

[0283]

未涂覆的样品	0.06	0.09	0.14
Au/Pd/Ag涂覆的样品	0.00	0.01	0.02

[0284] 从测量结果可以看出，涂层大大降低了钛的溶解。

[0285] 实施例11

[0286] 血管移植物

[0287] 血管移植物通常由PTFE制成，PTFE是一种难以在其上应用足以粘附到基材上的涂层的材料，但也能获得合适量的贵金属以防止微生物生长。

[0288] 以与实施例8中相同的方式用增塑剂处理血管移植物样品。

[0289] 在如实施例7中概述的进行涂覆过程之后，获得了贵金属组合。首先使用1.1μg/cm^{2}的Ag、0.2μg/cm^{2}的Au和0.2μg/cm^{2}的Pd。在另一个实施例中，还添加了0.1μg/cm^{2}的Nd(钕)。

[0290] 为了了解是否可以通过添加Nd来改善血栓形成的预防效果，在钱德勒环路模型中运行了有Nd和无Nd以及仅以增塑剂为对照的样品。分析了TAT的形成，结果如下：

[0291] 对照 55μg/l

[0292] 含Ag/Au/Pd涂层的样品 42μg/l

[0293] 含Ag/Au/Pd/Nd涂层的样品 29μg/l

[0294] 较低的TAT值表示较低的血栓形成趋势。

[0295] 实施例12

[0296] 外科手术网筛

[0297] 网筛类似于网，可用于许多不同目的，例如过滤器、辐射屏、屏障等。在这种情况下，我们指的是用作人体或动物体内增强结构的外科手术网筛。

[0298] 当在外科手术期间将外科手术网筛放置在体内时，网筛中的材料防止微生物生长以及保持尽可能好的抗血栓形成性质非常重要。为了评估是否可以进一步改善基于Ag、Au和Pd的贵金属涂层，通过与将Nd添加到涂层中的网筛进行比较而进行了测试。

[0299] 作为基材材料，使用了由单丝聚丙烯组成的网筛以用于疝气修补(破裂网)和胸壁加固。

[0300] 在进行贵金属涂覆过程之前，将网筛在40℃下在8重量％的氢氧化钠中预处理10分钟，然后在5重量％的盐酸中中和。

[0301] 预处理后，将样品清洗并在去离子水中冲洗。通过浸入氯化亚锡水溶液中活化样品的表面，然后在去离水中冲洗。然后通过浸入含银离子的3种沉积溶液中在样品的表面镀上一层银。这样产生的银表面的应用量为2.2μg/cm^2。将由钯和金组成的颗粒随后通过浸入含金/钯金属颗粒的稀悬浮液中沉积在第一银表面上。这在表面上得到0.4μg/cm^2 Au和0.4μg/cm^2 Pd的量的颗粒。通过用还原剂还原金盐和钯盐，并用稳定剂稳定悬浮液，来制得金属颗粒的悬浮液，从而获得含金和钯的金属颗粒。每个颗粒都包含金和钯。

[0302] 对于一些样品，通过添加钕盐以及金盐和钯盐将Nd添加到颗粒中。然后，每个颗粒包含Au、Pd和Nd。在还包含Nd的颗粒中，颗粒中的量为Au 0.4μg/cm^2，Pd 0.4μg/cm^{2}和Nd 0.12μg/cm^2。

[0303] 随后将样品在去离子水中冲洗并干燥。

[0304] 使样品与血液接触。与血液接触时，测量开始凝固的时间。此处的参考值为990秒，为了获得良好的抗血栓形成性质，时间必须尽可能接近该值。测量结果如下：

[0305] 凝固时间(秒)

[0306] 未经处理的网筛 450

[0307] 涂覆有Ag/Au/Pd的网筛 750

[0308] 涂覆有Ag/Au/Pd/Nd的网筛 930

[0309] 可以看出,添加少量Nd可以提高预防血栓形成的效果。

[0310] 实施例13

[0311] 缝合线材料

[0312] 由于缝合线相关的微生物生物膜而引起的外科手术部位感染是常见的,并且据估计,使用缝合线的所有手术中多达5%会导致某种感染。

[0313] 作为缝合线材料,存在如尼龙、聚丙烯、聚酯、丝纤维、聚乙醇酸、聚二恶烷酮等多种材料。对不同缝合线材料的研究表明,无论缝合线材料如何,感染率均大致相同。

[0314] 为了研究本发明的涂层是否可以帮助防止微生物生长并改善不同材料上的血液相容性,选择了三种不同的缝合线材料。选择尼龙、聚丙烯和编织丝纤维作为测试材料块。在未涂覆的块作为对照,与包含金、银和钯的标准涂层以及添加少量钕的样品之间进行比较。

[0315] 为了能够在不同的材料上获得大致相同量的金属,必须以不同的方式对样品进行预处理。

[0316] 将尼龙缝合线在室温下在5重量%的氢氧化钠中洗涤5分钟,然后用5重量%的盐酸中和。

[0317] 将聚丙烯缝合线在50℃下浸入8重量%的氢氧化钾中10分钟。

[0318] 将编织丝纤维在室温下用异丙醇洗涤2分钟,然后在室温下干燥过夜。

[0319] 预处理后,分别用有钕和无钕的涂覆工艺以相同的方式处理缝合线块。如实施例7中描述涂覆工艺。

[0320] 所有材料接收的银吸收量在1.2-1.5μg/cm^2Ag范围内。表面上的颗粒量对应于0.3μg/cm^2的Pd和0.3μg cm^2的Au。对于存在钕的样品,其含量为0.05μg/cm^2 Nd。

[0321] 为了获得血液相容性结果,使用了钱德勒循环路测试,请参见图4;为了减少细菌的生长,使用了Ahearn测试。如Ahearn,D.,Grace,D.,Jennings,M.等人Curr Microbiol (2000)41:120中所述。

[0322] 结果:

[0323]

材料	TAT值	细菌生长的减少(%)
未涂覆的尼龙	96	0
含Ag/Pd/Au的尼龙	46	95
含Ag/Pd/Au/Nd的尼龙	35	97
未涂覆的聚丙烯	130	0
含Ag/Pd/Au的聚丙烯	55	96
含Ag/Pd/Au/Nd的聚丙烯	42	96
未涂覆的编织丝纤维	165	0
含Ag/Pd/Au的编织丝纤维	54	97
含Ag/Pd/Au/Nd的编织丝尼龙	46	100

[0324] 不同材料的结果显示出相同的趋势,即细菌生长大幅度减少,血液凝固形成(tat值)减少,其中钕的添加是一种改善。

[0325] 实施例14

[0326] 植入物材料的腐蚀保护

[0327] 金属植入装置可能发生的问题是如镍、钴、钛、铬的金属离子的泄漏。泄漏是由于植入物表面与周围身体环境中的物质之间的化学反应引起的，并且可能引起不良事件，如炎症反应。有许多关于植入装置腐蚀的不同问题的报告。即使没有问题发生，作为一般预防措施，也期望使泄漏最小化。值得注意的是，薄至仅5至20个原子的薄贵金属层(Ag/Pd/Au)可以减少金属离子从植入金属合金中的泄漏。较厚的层自然可以防止腐蚀，但是薄涂层的预期应用是防止细菌生长，同时在这种情况下，对组织友好的作用会丢失。

[0328] 从表3和表4所示的实验数据可以看出，为了防止金属离子的释放，需要贵金属的组合。如果仅使用Ag，则会释放出可杀死细菌的银离子，在这种情况下，银离子将产生有害的药物作用并降低生物相容性。

[0329] 未涂覆、Ag/Pd/Au涂覆和仅Ag涂覆的基材的比较。基材材料为不锈钢级304L(Ni 9.25重量%;Cr 19重量%)。在37℃下测试溶液为生理盐溶液(0.9重量%NaCl)。Ag/Pd/Au层的组成为Ag 1.5、Pd 0.5、Au 0.3(测量为μg/cm^2)。仅含银的样品为1.7μg/cm^{2}的Ag。按照实施例7中概述的方法涂覆样品。

[0330] 表3

[0331]

天	1	1	3	3	7	7	14	14
金属	Ag	Ni	Ag	Ni	Ag	Ni	Ag	Ni
未涂覆的304L	-	0.11	-	0.19	-	0.36	-	0.99
Ag/Pd/Au未涂覆的304L	0.04	≤0.05	0.09	0.06	0.08	0.11	0.11	0.16
Ag未涂覆的304L	0.29	0.06	0.41	0.10	0.55	0.15	0.67	0.29

[0332] 结论:尽管层厚度很薄，但用于防止细菌生长的金属Ag/Pd/Au的组合也大大减少了金属离子从可植入金属合金中的泄漏。仅使用该范围内的Ag显示出较高的Ag释放以及较高的金属离子从基材中释放。因此可以得出结论，银层上的颗粒减少了泄漏。

[0333] 未涂覆、Ag/Pd/Au涂覆和Ag涂覆的表面的比较。基材材料ASTM F 75(28.5重量%的Cr、6重量%的Mo、0.25重量%的Ni、0.2重量%的Fe、较少量的各种其他元素和余量的Co)。测试溶液0.01M HCl(pH 2.0)对应于胃酸的pH值。

[0334] 在37℃下进行测试。涂层的组成为:Ag 1.5μg/cm^2、Pd 0.4μg/cm^{2}和Au 0.04μg/cm^2。仅含银时，该值为1.6μg/cm^2。按照实施例7中概述的方法涂覆样品。

[0335] 表4

[0336]

天	1	1	1	1	7	7	7	7	14	14	14	14
金属	Ag	Co	Cr	Ni	Ag	Co	Cr	Ni	Ag	Co	Cr	Ni
未涂覆 ASTM F75	-	0.09	0.03	0.01	-	0.23	0.08	0.04	-	0.35	0.12	0.07
Ag/Pd/Au未涂覆的ASTM F75	0.02	0.01	≤0.01	≤0.01	0.05	0.03	0.02	≤0.01	0.07	0.05	0.03	0.01
Ag未涂覆的ASTM F75	0.12	0.07	0.03	0.01	0.27	0.17	0.10	0.03	0.59	0.31	0.15	0.06

[0337] 结论:贵金属Ag/Pd/Au的薄层可防止大部分金属离子从基材中释放。当仅使用银时，释放较高，另外，更多的Ag溶解并作为银离子释放。

[0338] 实施例15

[0339] 在不同的金属医疗装置应用上的Bactiguard涂层。

[0340] 与先前的实施例类似，首先在含亚锡离子的浴中处理装置材料，冲洗后浸入含银离子的浴中。根据材料的不同，浴中的浓度和时间是变化的。冲洗后，最后一步是浸入含钯和金的溶液中，出于比较目的，除钯和金外，一些样品还在含钕离子的浴中处理。

[0341] 通过使用钱德勒环路模型对血栓形成趋势的评估进行了评估，献血者来自经常用于该测试的5人小组，因此，该结果可被认为是可比的。

[0342] 还使用Ahearn测试对所有涂覆的样品进行了细菌生长预防测试。所有涂覆的样品的减少率均超过90％。

[0343] 钛植入物材料

[0344] 在此过程中处理了3厘米长的Ti6Al4V(ASTM TiGr5)，这是用于创伤植入物的常用材料，随后的测量结果表明银含量为1.3μg/cm^2。Pd的量为0.7μg/cm^2，Au的量为0.05μg/cm^2。在含Nd的样品中，仅添加0.01μg/cm^2。

[0345] 为了评估血液凝固(血栓形成)，使用了钱德勒环路模型，并通过测量TAT值和视觉检查来确定血液凝固的趋势。

[0346] 未涂覆的Ti6AI4V的TAT 4089ng/ml

[0347] 涂覆有Pd/Au/Ag的TAT 268ng/ml

[0348] 涂覆有Pd/Au/Ag/Nd的TAT 196ng/ml

[0349] 从上面可以看出，TAT值大大降低，并且在视觉检查中，凝固只能在未涂覆的样品上看到。

[0350] 不锈钢316L(医用级)

[0351] 该材料通常用于导丝、植入物和外科手术仪器中。

[0352] 使用长度为30mm的棒，并如上所述进行处理。沉积在表面上的银量为0.9μg/cm^2，Pd量为0.5μg/cm^2，Au量为0.1μg/cm^2。在含Nd的样品中，量为0.03μg/cm^2。

[0353] 钱德勒环路的结果如下所示。

[0354] 未涂覆的316L TAT 4943ng/ml

[0355] 涂覆有Pd/Au/Ag的316L TAT 221ng/ml

[0356] 涂覆有Pd/Au/Ag/Nd的316L TAT 137ng/ml

[0357] TAT值显示出血栓形成大幅减少，而钕的添加量较小，则可以看到进一步的减少。视觉检查仅显示出对照样品上的凝块。

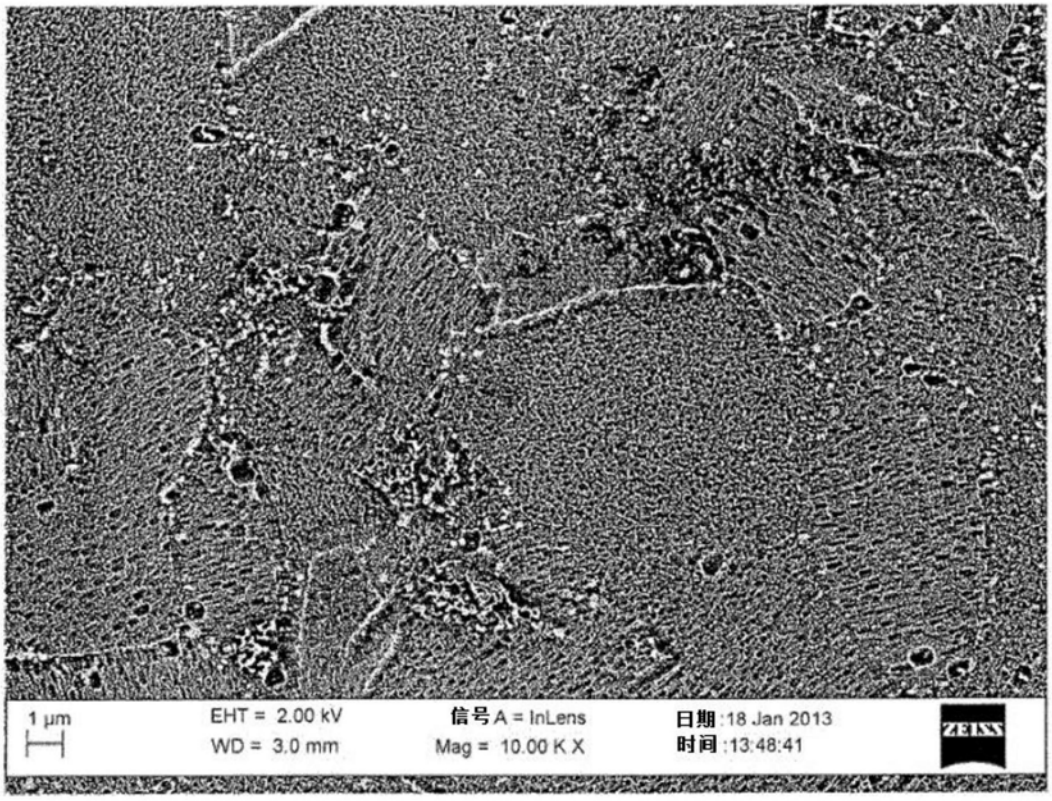
1 µm
EHT = 2.00 kV
WD = 3.0 mm
信号A = InLens
Mag = 10.00 K X
日期 :18 Jan 2013
时间 :13:48:41
ZEISS

图1a

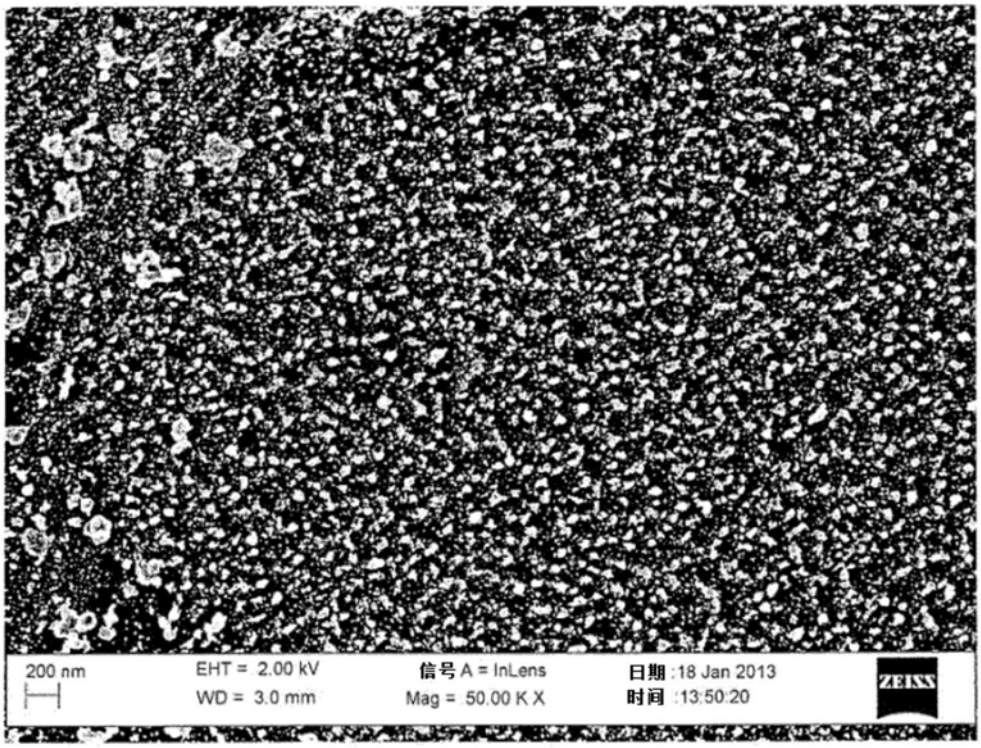
200 nm
EHT = 2.00 kV
WD = 3.0 mm
信号A = InLens
Mag = 50.00 K X
日期 :18 Jan 2013
时间 :13:50:20
ZEISS

图1b

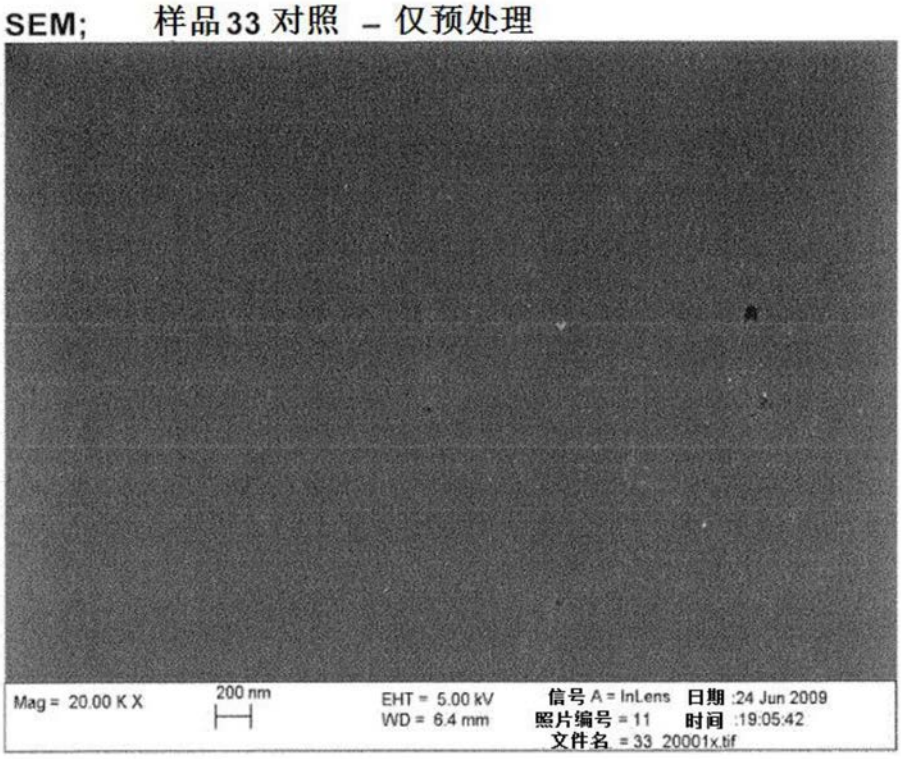
SEM; 样品33 对照 – 仅预处理
Mag = 20.00 K X
200 nm
EHT = 5.00 kV
WD = 6.4 mm
信号 A = InLens
照片编号 = 11
日期 :24 Jun 2009
时间 :19:05:42
文件名 = 33_20001x.tif

图2a

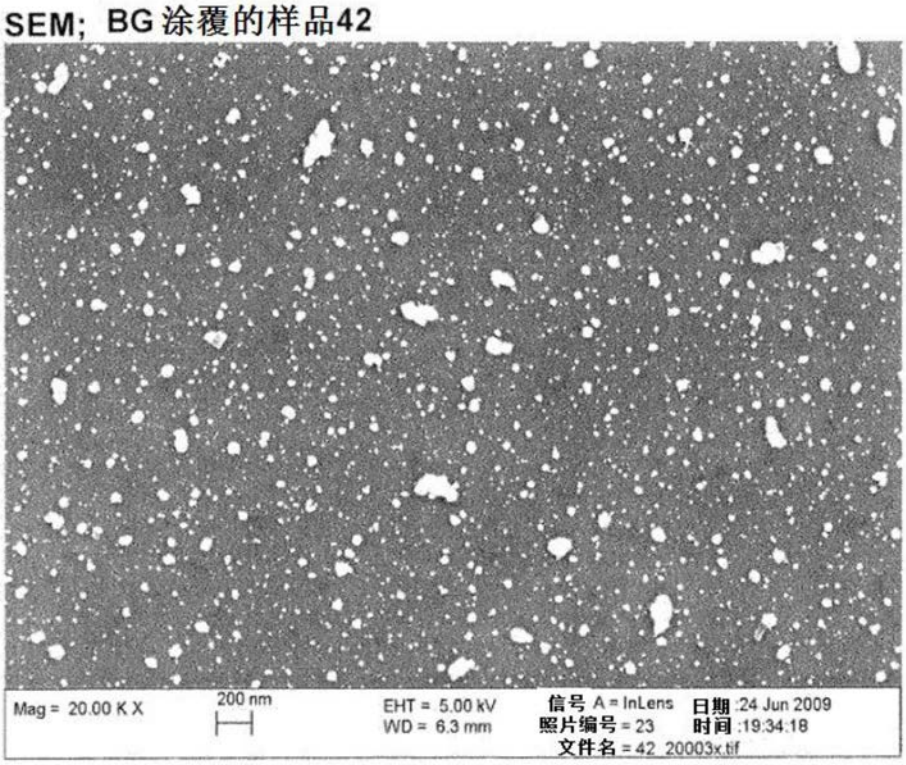
SEM; BG 涂覆的样品42
Mag = 20.00 K X
200 nm
EHT = 5.00 kV
WD = 6.3 mm
信号 A = InLens
照片编号 = 23
日期 :24 Jun 2009
时间 :19:34:18
文件名 = 42_20003x.tif

图2b

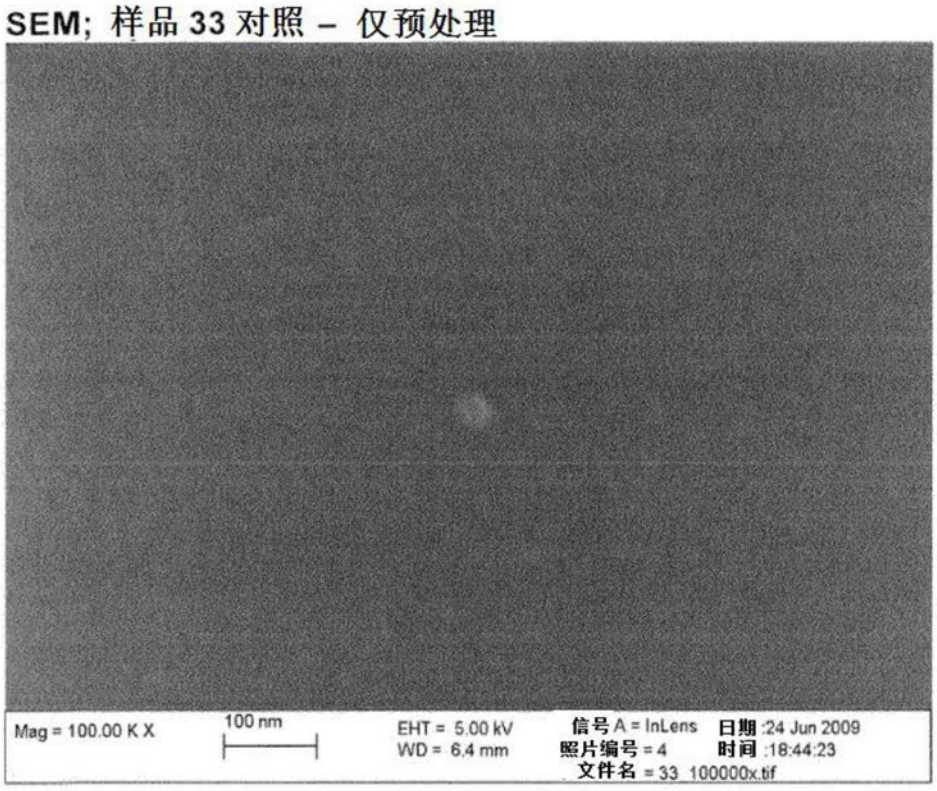
SEM; 样品 33 对照 – 仅预处理
Mag = 100.00 K X
100 nm
EHT = 5.00 kV
WD = 6.4 mm
信号 A = InLens
照片编号 = 4
日期 :24 Jun 2009
时间 :18:44:23
文件名 = 33_100000x.tif

图2c

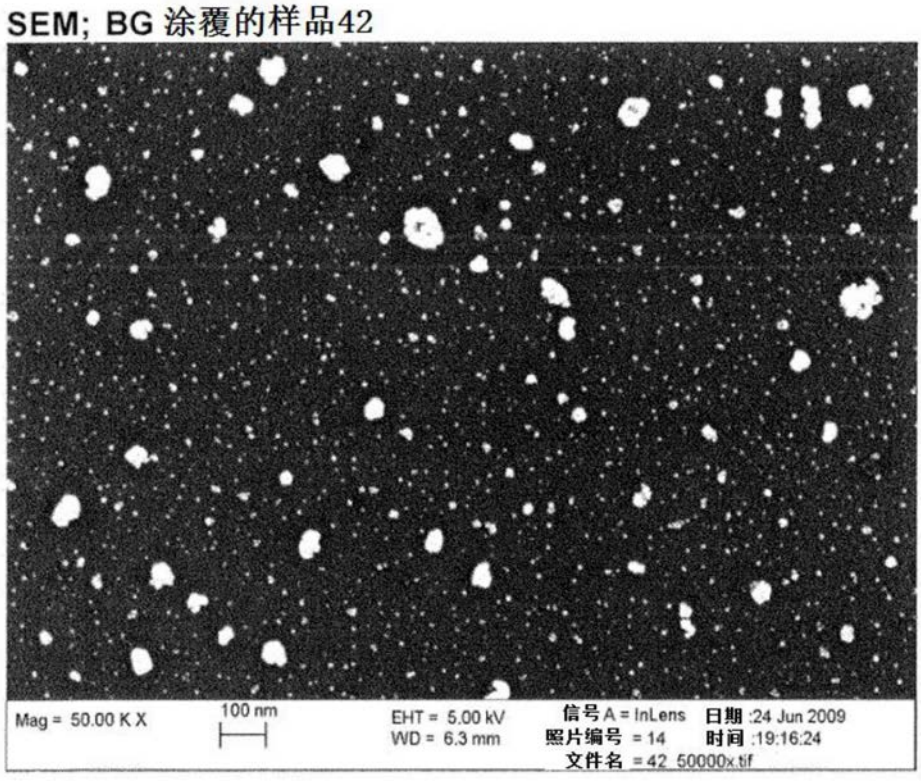
SEM; BG 涂覆的样品42
Mag = 50.00 K X
100 nm
EHT = 5.00 kV
WD = 6.3 mm
信号 A = InLens
照片编号 = 14
日期 :24 Jun 2009
时间 :19:16:24
文件名 = 42_50000x.tif

图2d

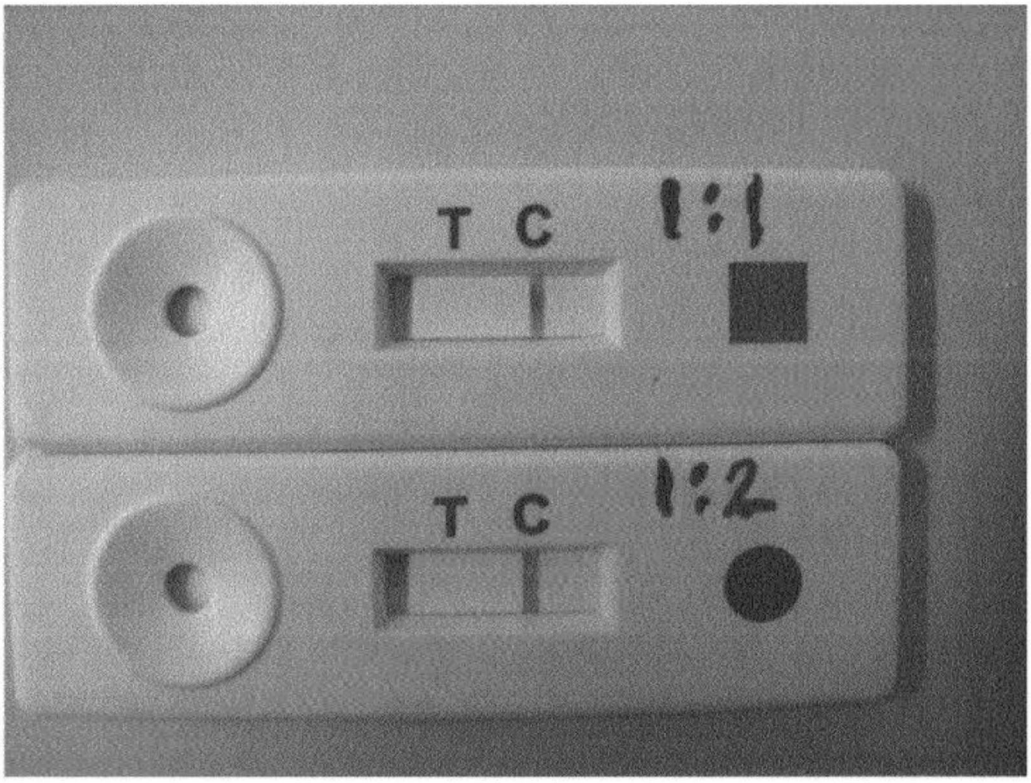

图3a

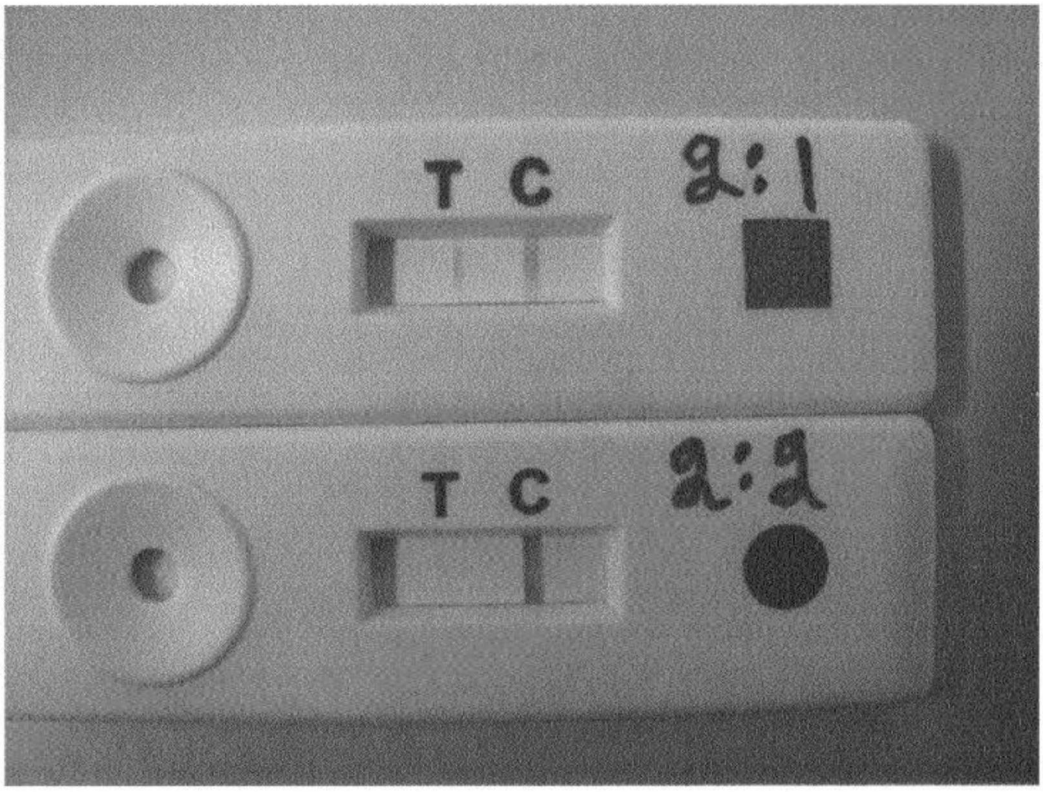

图3b

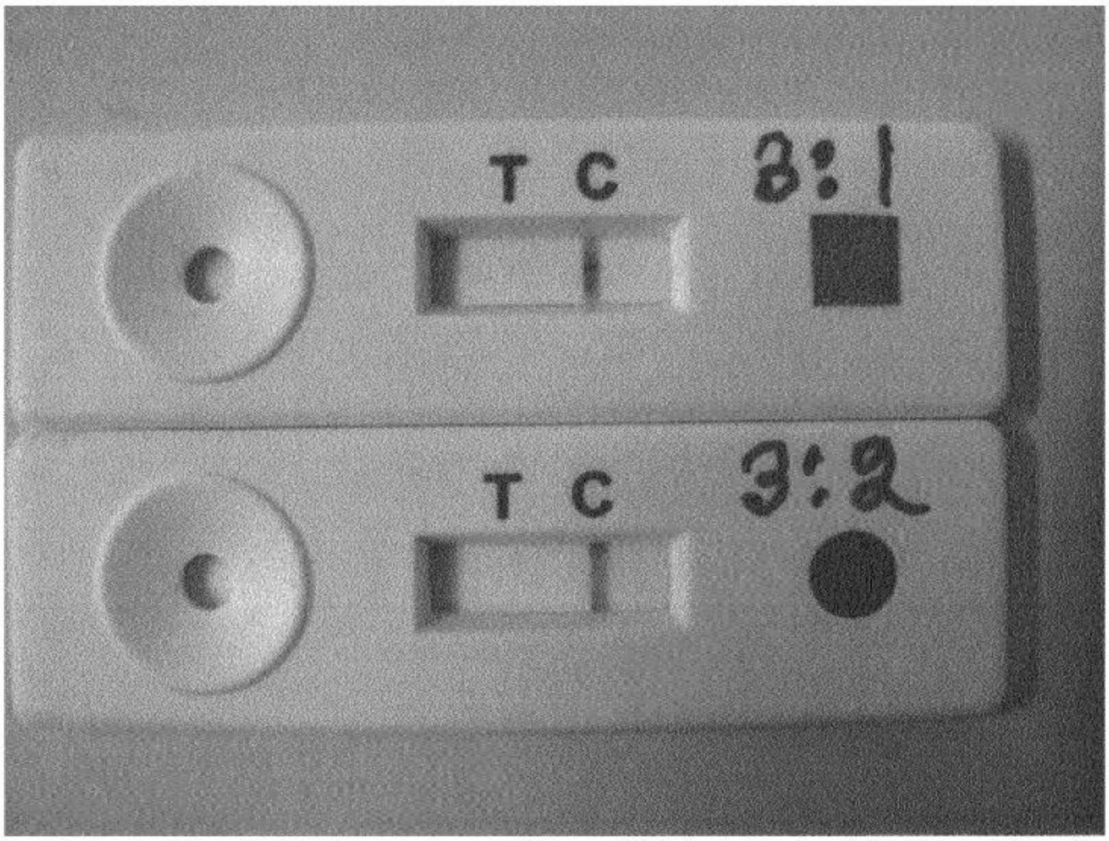

图3c

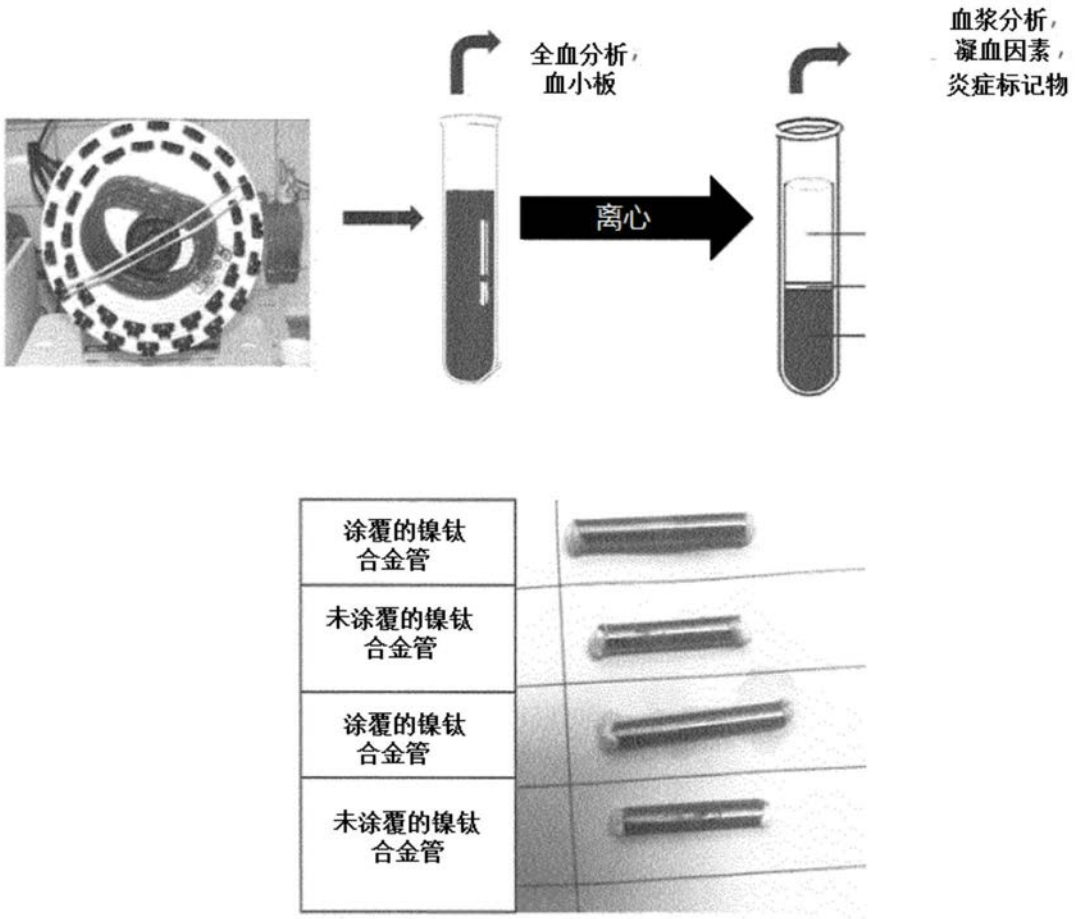
全血分析，
血小板
血浆分析，
凝血因素，
炎症标记物
离心
涂覆的镍钛
合金管
未涂覆的镍钛
合金管
涂覆的镍钛
合金管
未涂覆的镍钛
合金管

图4

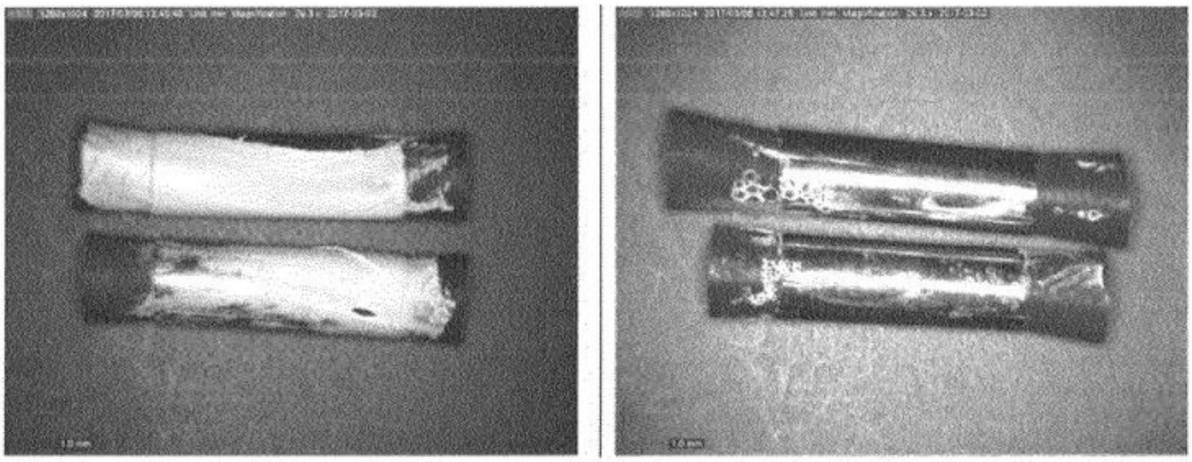

图5

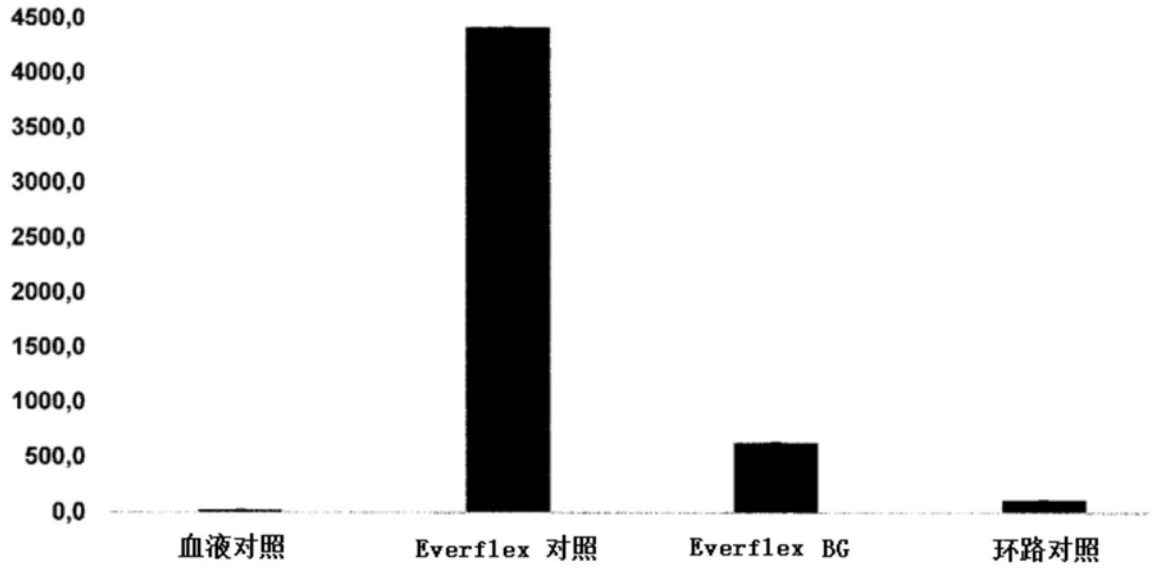
4500,0
4000,0
3500,0
3000,0
2500,0
2000,0
1500,0
1000,0
500,0
0,0
血液对照
Everflex 对照
Everflex BG
环路对照

图6

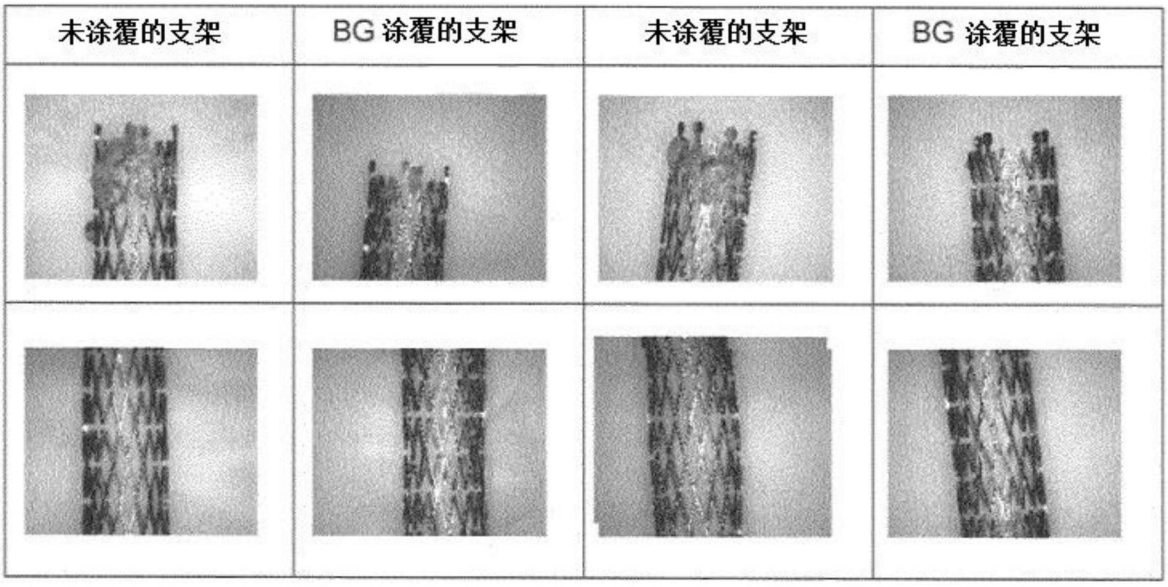
未涂覆的支架
BG 涂覆的支架
未涂覆的支架
BG 涂覆的支架

图7